

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

1

1998

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

1

1998

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président: Prof. H. Metz FRCP (Edin.)
Vice-président: Dr G. Theves
Secrétaire général: Dr M. Schroeder
Membres: Dr R. Blum; M. Bruck, pharmacien;
Dr N. Calteux; Prof. M. Dicato FRCP (Edin.); Dr D. Hansen-Koenig;
Dr A. Kerschen (coopté); G. Klepper, pharmacien (coopté); Dr R. Stein;
Prof. R. Wennig;
Dr R. Welter (coopté)

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration: Dr M. Schroeder, Secrétaire général,
72, rue de Schoenfels, L-8151 Bridel, Tél. 33 96 08 – Fax 33 96 08
Tél. 021 28 20 29
Rédaction: Prof. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef, manuscrits
Dr. G. Theves, Rédacteur
M. Bruck, Secrétariat administratif, Rédacteur adjoint
Centre Hospitalier de Luxembourg
4, rue Barblé, Luxembourg

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg publie des articles en français, en allemand et en anglais. Les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne et en deux exemplaires, au rédacteur en chef.

Les références, classées par ordre alphabétique, doivent comporter dans l'ordre:

- a) Le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms. b) le titre du travail, c) le nom du journal, d) le tome, e) la première page de l'article, f) l'année de parution. Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera dans l'ordre, outre les noms des auteurs et le titre du livre: a) la ville, b) l'année de parution, c) le nom de la maison d'édition.

Il est recommandé aux auteurs que les articles soient succincts et, si possible, suivis d'un résumé en anglais. Tous les articles seront lus par le rédacteur et un consultant-spécialiste.

Les articles n'engagent que leurs signataires, et sauf avis spécial les opinions exprimées ne reflètent pas nécessairement la position de la Société des Sciences Médicales.

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in French, German and English. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed doublespaced, to the editor. The references, in alphabetical order, should conform to the style of the Index Medicus: Surname and initials of authors, title of article, name of journal, volume number, first page and year.

All the articles, which should be succinct, are reviewed by the editor and a member of the editorial board.

Copyright 1998 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: Imprimerie Saint-Paul S.A.

Sommaire

• Déficience totale et sélective en myéloperoxidase des monocytes périphériques menant au diagnostic d'une leucémie myélo-monoblastique aigüe	D. KUTTER, M. DICATO, F. RIES, P. MAHASSEN, C. DELCOURT	5
• Le cancer prostatique au Grand-Duché de Luxembourg Rôle du PSA	S. LAMY, T. HEIN, C. CAPESIUS, R. SCHEIDEN, G. GILSON, RL. HUMBEL	11
• Les encéphalopathies spongiformes	P. P. PASTORET	25
• Régression spontanée de métastases pulmonaires d'un cancer rénal	S. RAUH, C. DUHEM, F. RIES, M. DICATO, S. LAMY, V. LENS	39
• Resultate eines Feldversuches mit der Stellamune Mykoplasma-Vakzine in Luxemburg	J. SCHOOS	43
• La menace d'accouchement prématuré: aspects récents de la prise en charge	J.-P. WERTZ, M. FRISING, J. ARENDT	51
• Les activités de la Société des Sciences Médicales (Bilan et Perspectives)	H. METZ	59
• Docteur Guy Mandres (1938-1998)	H. METZ	63
• Livres	J. F. VERVIER	65

Neupogen[®]

filgrastim

G-CSF

For rapid recovery after optimal chemotherapy



Island of Neutropenia Michele Angelo Petrone. First published in the *Lancet*, Medicine and art section, vol 348. July 20 1996

Improving survival with innovative and intensified chemotherapy regimens is a key therapy objective for cancer patients.¹ Neupogen allows this challenge to be met by improving haematopoietic support.²

References

1. Crown J, Norton L. *Ann Oncol* 1995; 6(Suppl 4): S21-6.
2. Bezwoda W, Seymour L, Dansey RD. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2483-9.

AMGEN

Déficiences totale et sélective en myéloperoxydase des monocytes périphériques menant au diagnostic d'une leucémie myélo-monoblastique aigüe

D. KUTTER¹, M. DICATO², F. RIES²,
P. MAHASSEN², C. DELCOURT³

Laboratoires réunis Kutter-Lieners-Hastert – L-6131 Junglinster
Centre Hospitalier de Luxembourg – Service d'hématologie – L-1210 Luxembourg
Boîte postale 1281 – L-1012 Luxembourg

Introduction

Tous les cas de déficience totale en myéloperoxydase (MPO) décrits jusqu'ici concernent à la fois les granulocytes neutrophiles et les monocytes [1]. Les diagrammes édités par les automates hématologiques du type H*1 et H*3 Bayer® montrent toujours l'absence complète des nuages correspondant aux nuages de ces deux types de cellules, remplacés par un nuage presque vertical dans la zone des LUC (large unstained cells = larges cellules non colorées), représentant les cellules déficientes en MPO. Ceci est une des raisons pour lesquelles on admet l'identité des enzymes dans les deux lignées. Sur plus de 200.000 formules leucocytaires effectuées avec un tel automate, nous n'avons rencontré

aucune déficience sélective en MPO des monocytes, coexistant avec une garniture enzymatique normale des granulocytes neutrophiles. Nous décrivons ici deux cas présentant une telle anomalie.

Matériel et méthodes

Les échantillons de sang veineux ont été prélevés sur EDTA et examinés dans les 3 heures. La différenciation a été effectuée sur un analyseur H*3 Bayer®. Les frottis de contrôle ont été colorés au Pappenheim. La peroxydase cellulaire a été mise en évidence sur des frottis séparés, colorés selon la technique de Kaplow [2] au peroxyde d'hydrogène et à la benzidine et quantifiée selon la méthode décrite par Kitahara et coll. [3].

Description des cas

Cas 1. Monsieur H. W. de race caucasienne, âgé de 66 ans, avait d'abord été vu par son généraliste (C. D.) pour faiblesse et perte de poids. Une forte anémie était évidente à l'examen physique. Un bilan de laboratoire donnait des valeurs pratique-

ment normales pour les substrats et enzymes classiques, à l'exception d'une augmentation discrète de l'urée (8.4 mmol/L) et du fer sérique (30.4 μ mol/L). La vitesse de sédimentation après une heure était augmentée à 37 mm. La formule et les indices classiques confirmaient l'existence d'une anémie macrocytaire sévère:

Erythrocytes	2.36 x 10 ⁶ / μ L
Hémoglobine.....	8.2 g/L
Hématocrite	24.3 %
M C V	103.1 fL
M C H C	33.7 g/Hb/100 ml érythrocytes
M C H.....	34.7 pg
R D W	17.4

La numération blanche était normale avec 4.740 éléments/ μ L. La formule éditée par le H*3 était par contre franchement anormale avec un nuage faible des granulocytes neutrophiles en position habituelle (4), une zone «monocytes» pratiquement vide (1) et

un nuage presque vertical mais court dans la zone inférieure des LUC (2) (figure 1a). Les pourcentages indiqués par l'instrument étaient en accord avec ce diagramme mais en contradiction avec la formule établie sur frottis coloré au Pappenheim:

	H*3	Pappenheim
Neutrophiles	12.3%	9.0%
Lymphocytes	51.2%	54.0%
Eosinophiles	0.2%	2.0%
Basophiles	0.4%	0.0%
Monocytes	3.8%	35.0% (!)
LUC	32.2	—

L'aspect des monocytes était absolument normal sans le moindre signe d'immaturité. Ces chiffres indiquent que le nuage dans la zone des LUC devait correspondre aux monocytes, la localisation anormale due à l'absence de myéloperoxidase. Ceci a été confirmé par une coloration spéci-

fique de la peroxidase qui a montré que 95 % des très nombreux monocytes étaient totalement dépourvus de peroxidase, 3 % étaient de degré 1, 2 % de degré 2, soit un score de 7/400 selon l'appréciation suggérée par Kitahara et coll. [3]. Deux échantillons normaux donnaient avec la même mé-

thode des scores bien plus élevés de 123/400 et 143/400. Le score en MPO des neutrophiles était normal avec 353/400. Une formule sanguine effectuée en 1991 sur un H*1® avait donné un résultat absolument normal, ce qui exclut la possibilité d'une déficience génétique envisagée au début.

Devant ces deux symptômes majeurs – anémie macrocytaire, pourcentage très élevé de monocytes anormaux – le patient a été adressé au service d'hématologie pour bilan approfondi. Un examen de la moelle a permis d'établir le diagnostic d'une leucémie mono-myéloblastique aigüe, résultat inattendu devant la leucocytose plutôt basse et l'absence totale de blastes périphériques.

Une chimiothérapie a rapidement amené une rémission totale. Un examen hématologique effectué 6 mois plus tard donne une formule leucocytaire normale avec une localisation des monocytes correspondant à une activité peroxidasique normale (figure 1 b).

Cas 2. Mme A. Sch. 24 ans, de race caucasienne, enceinte de 2 mois, a d'abord été vue par son gynécologue pour douleurs lombaires intenses et finalement insupportables, suggérant une compression du nerf sciatique. Ceci n'a pas pu être vérifié par l'examen neurologique. Au cours d'un week-end dramatique la patiente a été vue par plusieurs services d'urgence sans diagnostic précis. Un bilan de laboratoire demandé par le généraliste local a finalement mis en évidence un tableau leucémique avec 42.300 leucocytes/ μ L. Le H*3 a édité le diagramme de la figure 2a. Avec un nuage des granulocytes neutrophiles dans sa localisation normale (1), la zone des monocytes était pratiquement vide (2) et remplacée par un nuage presque vertical occupant la totalité de la zone LUC (3). L'instrument édite une formule correspondant à ce diagramme. Un frottis coloré au Pappenheim démontre que le nuage dans la zone LUC représente des monocytes, des promonocytes et des blastes, tous dépourvus de peroxidase. La valeur significative-

H*3	Pappenheim	
Blastes + promonocytes	–	21%
Promyélocytes		1
Myélocytes	–	2
Métamyélocytes	–	3
Neutrophiles boudinés	–	11
Neutrophiles segmentés	–	21
Neutrophiles totaux	30.2	(32)
Eosinophiles	0.5	1
Basophiles	2.8	
Lymphocytes	31.0	23
Monocytes	1.7	17
LUC	33.8	–
Normoblastes	2/100 Leucocytes	

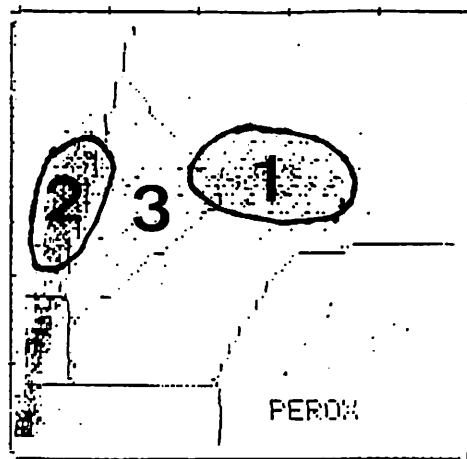
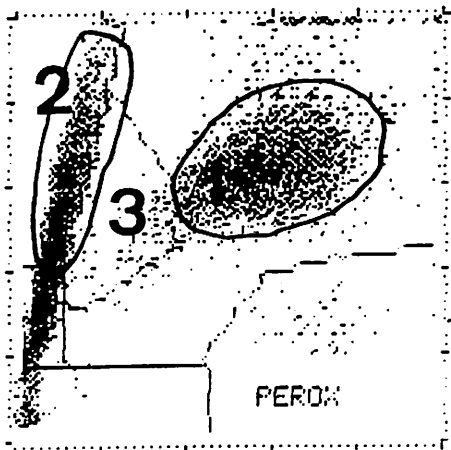
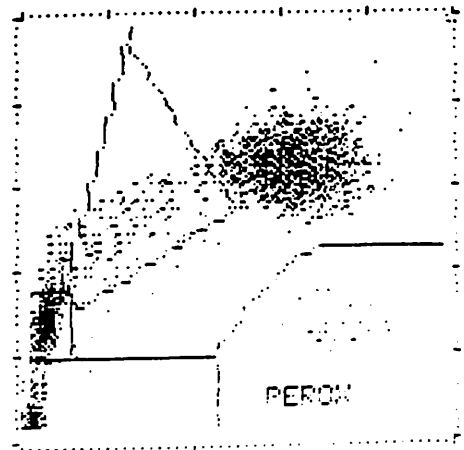


Figure 1. Diagramme du cas 1 au moment du diagnostic (1a) et après entrée en rémission (1b)



a



b

Figure 2. Diagramme du cas 2 au moment du diagnostic (2a) et après entrée en rémission (2b)

ment plus élevée des lymphocytes obtenue par l'instrument pourrait s'expliquer par l'inclusion de petits monocytes dans la zone des lymphocytes. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous:

La coloration de la peroxidase démontre clairement une activité enzymatique normale des neutrophiles avec un score de 360/400. Monocytes, promonocytes et blastes sont sans la moindre trace de peroxidase (score 0/400). Nous ne disposons malheureusement d'aucun résultat précédent. Le diagnostic de leucémie monomyéloblastique aigüe a été confirmé par un examen de la moelle osseuse.

Une chimiothérapie entreprise immédiatement a malheureusement interrompu la grossesse mais a rapidement conduit à une rémission totale. Une formule sanguine effectuée deux mois après le diagnostic est absolument normale; sur le diagramme H*3 le nuage des monocytes a retrouvé sa localisation habituelle; le score en MPO est normal avec 128/400 (figure 2 b).

Discussion

Les deux cas ont en commun une déficience plus ou moins totale et acquise des monocytes circulants indiquant sans doute leur immaturité. La lignée neutrophile n'est pas touchée. Cette déficience – qui n'est pas observée par les autres automates hématologiques qui n'utilisent pas la différenciation par la MPO – semble être un symptôme d'une prolifération non contrôlée des monocytes. Sa mise en évidence a été d'un intérêt limité dans le deuxième cas, où le tableau leucémique a été évident d'emblée. Dans le premier cas par contre, il a été

le premier signe de malignité, alors que le nombre normal de leucocytes et l'aspect normal des monocytes à la coloration panoptique auraient pu donner une fausse orientation vers d'autres pathologies. Dans les deux cas la déficience en MPO des monocytes a été un argument précieux pour la classification en leucémie monomyéloblastique.

Le fait que la déficience a touché la seule lignée monocyttaire n'est pas un argument pour une différence structurale et génétique entre peroxidase neutrophile et monocyttaire, mais plutôt un signe d'immaturité, la MPO n'étant pas encore exprimée dans les monocytes déficients.

Conclusion

En différenciant les leucocytes d'après leur activité peroxidasique, le H*3® Bayer permet de mettre en évidence une immaturité des monocytes, qui peut être un symptôme important pour le diagnostic et la classification des proliférations malignes de ces cellules.

Bibliographie

1. Kutter D : Communication au symposium «Recent Advances in Myeloperoxidase Deficiency», Luxembourg, 25 Octobre 1996.
2. Kaplow L. S. – Simplified myeloperoxidase stain using benzidine hydrochloride. Blood 1965; 26: 215-219.
3. Kitahara M, Simonian Y, Eyre HJ : Neutrophil myeloperoxidase: a simple reproducible technique to determine activity. J Lab Clin Med 1979; 92: 232-237.

Resocialisation



Risperdal
RISPERIDONE

Puisqu'un patient est avant tout un homme



Titulaire de l'enregistrement: Janssen-Cilag S.A. Composition: Comprimés Risperdal: 1 mg, 2 mg, 3 mg par tablé. Une forme, voies d'administration (voir l'enregistrement) et conditionnements: Comprimés pour usage oral - Emballage de départ de 6 comprimés oblongs enrobés blancs à 1 mg (2 S 414 F 3), pourvus d'une rainure (marques Janssen - Ris 1) - emballage alvéolé de 20 ou 60 (2 S 415 F 3) comprimés oblongs enrobés jaune orangé à 2 mg (2 S 415 F 3), pourvus d'une rainure (marques Janssen - Ris 2) - emballage alvéolé de 20 ou 60 (2 S 416 F 3) comprimés oblongs enrobés jaunes à 3 mg (2 S 416 F 3), pourvus d'une rainure (marques Janssen - Ris 3). Indications: Risperdal est indiqué dans le traitement de psychoses schizophréniques aiguës et chroniques et d'autres affections psychiques où prédominent des symptômes positifs (tels qu'hallucinations, délire, troubles de l'idéalisation, hostilité, mégalomanie) et/ou des symptômes négatifs (tels qu'apathie, anxiété, repliement sur soi-même, pauvreté de l'angoisse). Risperdal peut également soulager les symptômes négatifs (tels que dépression, sentiments de culpabilité, angoisse, tension) qui sont associés à la schizophrénie. Posologie et mode d'emploi: Passage d'un autre antipsychotique à Risperdal: Il est recommandé, lors de l'instauration d'un traitement par Risperdal, de procéder à une suppression progressive du traitement précédent. Lorsque c'est possible, le traitement par Risperdal peut être commencé au moment où devait normalement avoir lieu l'injection retard suivante d'un autre antipsychotique. La nécessité de poursuivre l'utilisation d'antipsychotiques précédemment administrés doit être évaluée périodiquement. 1. Adultes et adolescents à partir de 15 ans: Risperdal peut être administré une fois ou deux fois par jour. Il est recommandé d'augmenter la dose de Risperdal progressivement sur une période de 3 jours, jusqu'à l'obtention d'une dose de 6 mg par jour. Chaque patient (aigu ou chronique) commence par une dose de 2 mg de Risperdal par jour, suivie de 4 mg par jour le deuxième jour de traitement, et de 6 mg par jour le troisième jour. Ensuite, la dose peut être maintenue ou encore adaptée individuellement selon le patient, si nécessaire. La dose optimale moyenne est de 4 à 6 mg par jour. Des doses de plus de 10 mg par jour n'ont pas montré une efficacité supérieure à celle de doses plus faibles, et elles peuvent entraîner des symptômes extrapyramidaux. L'absence de doses excédant 16 mg par jour n'a pas été évaluée, et on évite donc d'administrer de telles doses. Si une séduction supplémentaire s'avère nécessaire, on peut associer la rispéridone à une benzodiazépine. 2. Patients gériatriques: On recommande une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour. Cette dose peut être adaptée individuellement, de façon graduelle, avec des augmentations de 0,5 mg deux fois par jour jusqu'à 1 à 2 mg deux fois par jour. L'expérience clinique chez le patient gériatrique est encore limitée. La prudence est donc de rigueur. 3. Enfants: On ne dispose encore d'aucune expérience avec Risperdal chez des enfants de moins de 15 ans. 4. Patients atteints d'affections hépatiques et rénales: On recommande une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour. Cette dose peut être adaptée individuellement, avec des augmentations graduelles de 0,5 mg deux fois par jour, jusqu'à 1 à 2 mg deux fois par jour. L'expérience clinique chez ces patients est encore limitée. La prudence est donc requise. Les comprimés doivent être avalés avec du liquide. Contre-indications: Risperdal est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression du système nerveux central due à l'alcool ou à des médicaments déprimant le SNC. En cas d'hypersensibilité connue à la rispéridone ou à l'un des excipients, le médicament est également contre-indiqué. Effets indésirables: Risperdal est le plus souvent bien toléré. Dans de nombreux cas, il est difficile de différencier les effets secondaires des symptômes de la maladie sous-jacente. Les effets indésirables observés en association avec l'utilisation de Risperdal sont les suivants: inconscience, agitation, angoisse et dépression. Moins fréquents sont des effets tels que: somnolence, léthargie, vertige, diminution de la concentration, constipation, dyspnée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, vision trouble, prurit, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation et de l'orgasme, incontinence urinaire, légers neutrophilie éosinophilique, rhinite et éruption cutanée ainsi que d'autres réactions allergiques. Dans de rares cas, une hypertension (orthostatique) et une tachycardie (reflexe) ou une hypertension ont été observées après l'administration de Risperdal (voir rubrique "Précautions particulières"). Risperdal tend moins à induire des symptômes extrapyramidaux que les neuroleptiques classiques. Toutefois, dans certains cas, les symptômes extrapyramidaux suivants peuvent se manifester: tremblements, rigidité, hypertonie, bradycardie, acathisie et dystonie aiguë. Ces symptômes sont le plus souvent légers et réversibles lorsqu'on réduit la dose et/ou lorsqu'on administre un antipsychotique, si nécessaire. Risperdal peut induire une augmentation proportionnelle à la dose des taux plasmatiques de prolactine. Des symptômes tels que ginecomastie, gynécomastie, perturbation du cycle menstruel et anovulation peuvent occasionnellement être liés à cet effet. Un gain pondéral ainsi qu'un régime et des concentrations accrues d'enzymes hépatiques ont également été observés (voir rubrique "Précautions particulières"). Comme c'est le cas pour les neuroleptiques classiques, on a rapporté chez des patients schizophréniques des cas d'hydratation hyponatremique à la suite d'une polydipsie ou d'un syndrome de sécrétion inadéquate de l'hormone antidiurétique (SIADH), de dystonie tardive, de syndrome malin des neuroleptiques, de dérèglement de la température corporelle et de crises (épileptiques). Déclaration: La délivrance s'effectue sur prescription médicale. Dernière mise à jour de la notice: 16.01.97. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

JANSSEN-CILAG



Le cancer prostatique au Grand-Duché de Luxembourg

Rôle du PSA

S. LAMY, T. HEIN, JF. WILMART,

Département d'urologie, CHL

C. CAPESIUS, R. SCHEIDEN,

Registre Morphologique des Tumeurs

G. GILSON, RL. HUMBEL,

Laboratoire de biochimie, CHL

Abstract

Evolution of prostate cancer incidence in the Grand-Duchy of Luxembourg. Role of the PSA.

We reviewed the trends in prostate cancer incidence and mortality in Luxembourg between 1983 and 1995 to discuss the importance of total and free PSA in early detection.

The study was performed on all the new cases recorded by the National Cancer Registry (Registre Morphologique des Tumeurs). Total and free PSA were measured with the automated Immulite System (DPC, Los Angeles) using a chemoluminescent immunometric assay. The performance of free-to-total serum PSA was

analysed by a hospital based study of 113 patients (55 PC, 58 BPH).

The age standardized incidence rate increased from 29.3/100.000 in 1983 to 71.5/100.000 in 1995. Mortality rates only changed slightly. The widespread use of PSA testing from 1988 on is probably the main cause of this incidental increase; however no major changes in the age-specific incidence have been found suggesting the absence of a systematic screening policy by the PSA. The superiority of free-to-total serum PSA ratio in discriminating between cancer and benign condition was confirmed.

Every health-conscious man over 50 should be proposed prostate cancer screening by digital rectal examination and PSA. However a systematic screening policy cannot be recommended since a benefit in survival after early treatment has not yet been proven.

Key words:

Prostate cancer, Incidence, PSA, Luxembourg

Introduction

Comme dans tous les pays développés, l'incidence du cancer prostatique (CaP) a fortement augmenté au Luxembourg pendant cette dernière décennie. Par cette étude nous avons voulu contribuer à l'analyse des répercussions de cette maladie sur la santé publique luxembourgeoise.

Incidence

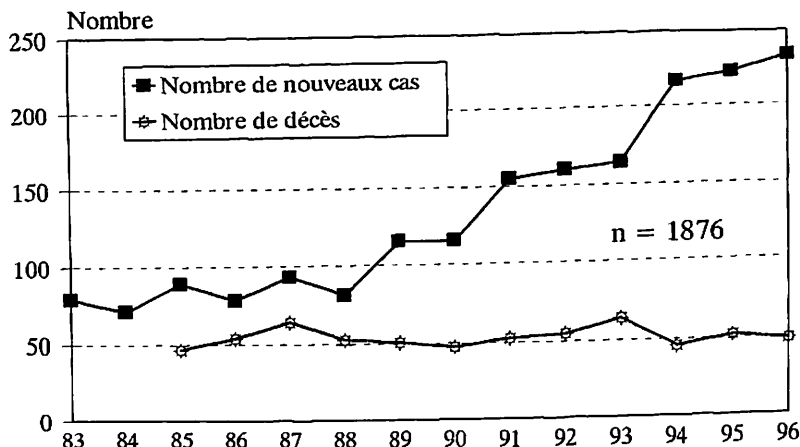
La fig. 1 montre l'évolution du nombre de nouveaux cas de cancer prostatique diagnostiqués au Luxembourg depuis 1983 (79 cas) jusqu'en 1996 (234 cas). L'augmentation est particulièrement nette depuis 1988, période où le dosage du PSA est entré dans la pratique médicale courante.

Méthodologie

Pour rechercher les 1876 nouveaux cas de cancer prostatique, il a

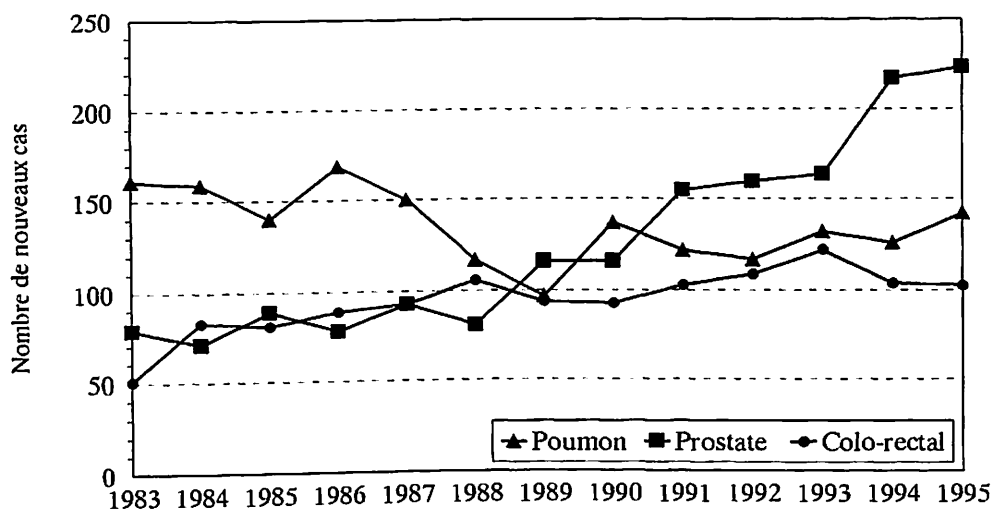
fallu revoir 381.768 comptes-rendus d'anatomo-pathologie. Les enregistrements doubles, les infiltrations secondaires et les sujets ne résidant pas au Luxembourg ont été exclus. L'incidence brute a donc augmenté de 44.5/100.000 hommes en 1983 à 115/100.000 hommes en 1996. La courbe inférieure représentant le nombre de décès par an n'a pas changé, ce qui s'explique aisément par la lenteur d'évolution de la maladie; ce ne sera que dans une dizaine d'années qu'un effet du diagnostic précoce pourra se faire sentir. D'autre part, les causes de décès par cancer sont établies suivant les certificats de décès qui doivent mentionner la maladie primitive ou cause primaire ainsi que la maladie consécutive ou cause immédiate du décès. Vu l'absence d'une confirmation par autopsie, il est difficile de juger si le patient, souvent âgé, est décédé *avec* un cancer prostatique ou s'il est décédé *à cause* de son cancer.

Fig. 1: Nombre de nouveaux cas et nombre de décès selon l'année



Source: Registre Morphologique des Tumeurs
Service des Statistiques Sanitaires

fig. 2: Evolution des 3 cancers les plus fréquents



Source: Registre Morphologique des Tumeurs

La fig. 2 montre l'évolution, au cours de ces 12 dernières années, de l'incidence des 3 principaux cancers atteignant l'homme. Si la progression du cancer de la prostate est très nette il faut noter une diminution de l'inci-

dence du cancer broncho-pulmonaire et une augmentation des cancers colo-rectaux.

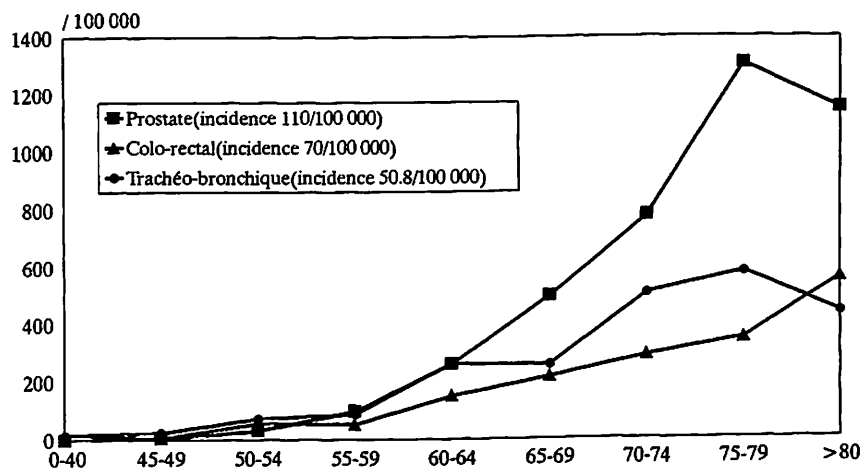
Le tableau 3 révèle que le cancer prostatique n'est qu'au 3^e rang des décès par cancer déclaré en 1995.

Tableau 3: Nombre de décès par cancer

1995	Hommes	Femmes	Total
Nombre	1899	1801	3700
Causes néoplasiques	585	437	1022
Cancers trachéo-bronchiques	174	39	213
Cancer du sein		93	93
Cancers colo-rectaux	65	55	120
Cancer prostatique	52		52
Hémopathies malignes	40	33	73

Source: Service des Statistiques Sanitaires, Direction de la Santé

Fig. 4: Incidences comparées par tranche d'âge des principaux cancers chez l'homme en 1995.



Source: Registre Morphologique des Tumeurs, 1995.

Analyse des données par tranches d'âge

Si l'on étudie l'incidence des 3 cancers les plus fréquents en 1995 en fonction des tranches d'âge, on constate que les incidences augmentent avec l'âge mais de façon beaucoup plus nette pour le cancer de la prostate (fig. 4).

Puisque l'espérance de vie pour l'homme était 72,8 ans en 1995 (12), l'incidence importante de ces tranches d'âge aura un impact sur la population en termes de prévalence et de qualité de survie.

Par rapport à des régions proches, l'incidence du cancer prostatique est comparable (fig. 5).

Fig. 5: Incidence: comparaison avec quelques registres européens (taux standardisés pour l'âge)

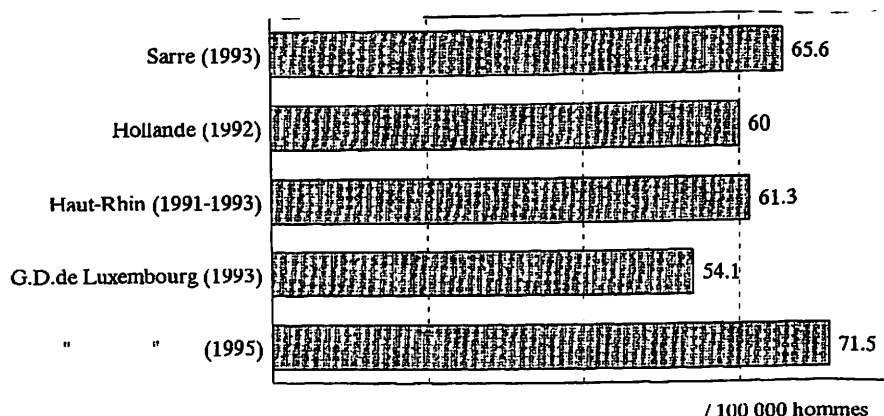
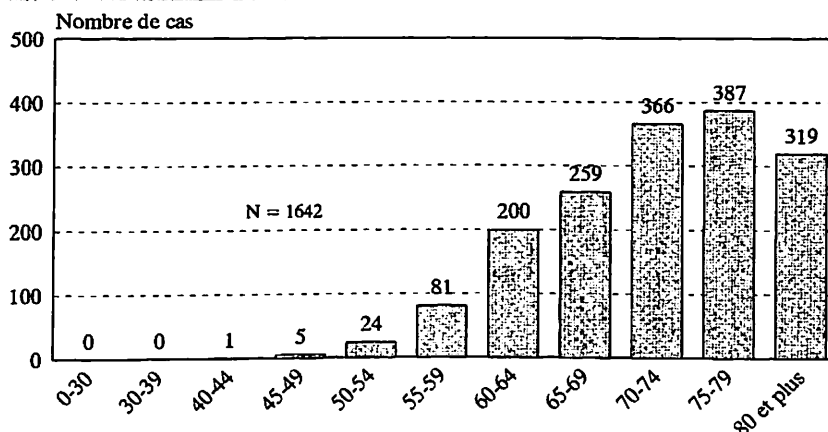


Fig. 6: Répartition des cancers prostatiques selon l'âge entre 1983 et 1995



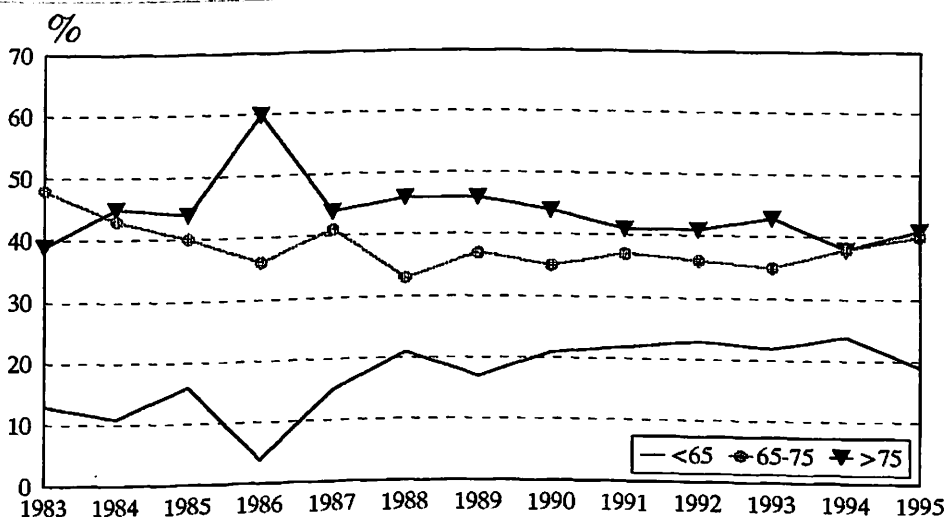
Source: Registre Morphologique des Tumeurs

En reconsidérant les effectifs selon les tranches d'âge, on voit que néanmoins un nombre non négligeable de cas survient chez des hommes relativement jeunes, âgés de moins de 65 ans (fig. 6).

Si l'on considère l'évolution des nouveaux cas pour trois tranches

d'âge (<64 ans, 65-74 ans, >75 ans) on constate que les proportions entre ces 3 groupes de patients sont restées relativement stables depuis 1988 (fig. 7) et que 40% des cas sont diagnostiqués chez des patients dont l'âge avancé constitue une contre-indication à un traitement curatif.

fig. 7: Proportion des nouveaux cas de cancers prostatiques selon les tranches d'âge et l'année



On peut espérer qu'avec un dépistage la proportion des cancers découverts précocement chez les patients jeunes augmentera.

Malheureusement le manque de données cliniques transmises au Registre des Tumeurs ne permet pas en général de connaître le pourcentage des cancers localisés par rapport aux stades métastatiques. Aux États-Unis, la proportion des nouveaux cancers découverts au stade métastatique est en diminution depuis 10 ans (1); au Danemark, au contraire, où il n'y a ni politique de dépistage par le PSA ni traitement systématique des stades localisés, la proportion entre les différents stades est restée stable (10).

Evolution de l'approche clinique du CaP

Le tableau 8 montre l'évolution du nombre de cancers découverts avec en parallèle le nombre total de ponction-biopsies prostatiques réalisées et le nombre de prostatectomies radicales ce qui représente en principe le nombre de patients avec un cancer cliniquement localisé et une espérance de vie supérieure à 10 ans. Le nombre de biopsies par cancer décelé

(2565/998 = 2.57), tous moyens diagnostiques confondus, montre bien qu'il n'y a pas de programme de dépistage systématique au Luxembourg. En effet dans les programmes de dépistage le nombre de patients biopsiés pour 1 cancer détecté est d'environ 5, donc nettement plus élevé qu'au Luxembourg (7).

Par ailleurs puisqu'environ un quart des nouveaux cas de cancer sont traités par prostatectomie radicale et qu'on n'a pas d'indication précise du nombre de patients traités par radiothérapie curative, on peut déduire qu'au moins la moitié des cas restants sont diagnostiqués à un stade trop avancé ou chez des patients chez qui le traitement chirurgical est contre-indiqué à cause de leur âge ou à cause d'une co-morbidité.

Intérêt du PSA pour le dépistage du CaP

Ceci nous amène à la seconde partie de l'exposé, à savoir l'intérêt du dosage sérique du PSA total pour le dépistage précoce du cancer de la prostate. Le dosage du PSA représente actuellement le meilleur test diagnostique pour la détection du can-

Tableau 8

Année	Nouveaux cas de cancer prostatique ¹	Nombre total de biopsies (5A11) ²	Nombre de prostatectomies radicales (5A22) ²
1992	160	478	33
1993	164	415	33
1994	217	575	66
1995	223	520	45
1996	234	577	61
Total	998	2565	238

Source: Registre Morphologique des Tumeurs¹
Union des Caisses de Maladie²

cer de la prostate avec une valeur prédictive positive de 33% et un taux de détection de 2,2% chez les sujets de plus de 50 ans dont le PSA est supérieur à 4 ng/ml. Couplé au toucher rectal sa valeur prédictive positive dépasse 50%.

Néanmoins pour une valeur normale de 4 ng/ml, le PSA a un taux de faux positifs de 65% et un taux de faux négatifs de 20%. Pour améliorer la spécificité du PSA plusieurs méthodes sont proposées (5):

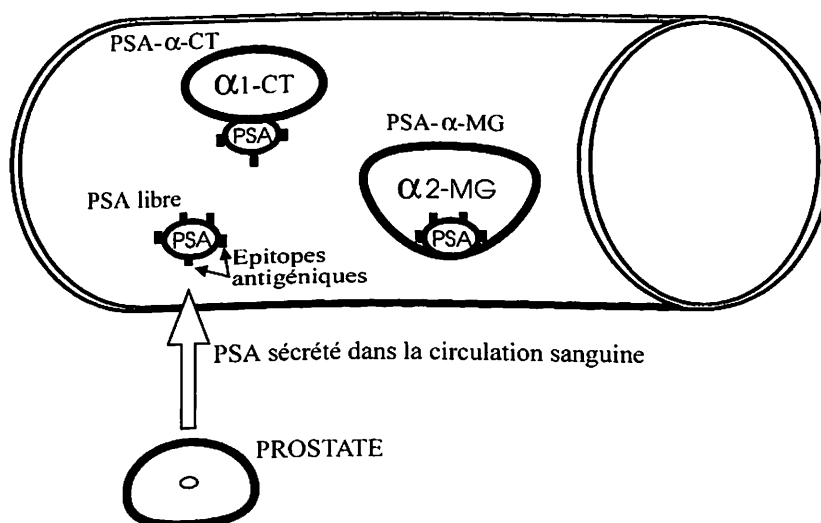
- la densité du PSA c'est-à-dire la valeur du PSA total rapportée au volume prostatique qui doit donc être déterminé par échographie transrectale. En effet une banale hypertrophie s'accompagne souvent d'une élévation modérée du PSA. Un rapport inférieur à 0.15 est considéré comme normal.
- la vélocité du PSA: on estime qu'une majoration de 20% du taux de PSA en une année, en l'absence de processus inflammatoire ou de manipulation urologique, justifie des biopsies prostatiques.

- les valeurs du PSA en fonction de l'âge. Oesterling a proposé une échelle de valeur seuil (cf. tableau) qui permet d'être plus sensible chez les hommes jeunes et qui augmente la spécificité chez les sujets âgés.

<50	0-2.5 ng/ml
50-60	0-3.5 ng/ml
60-70	0-4.5 ng/ml
>70	0-6.5 ng/ml

- le rapport PSA libre / PSA total. Le PSA présent dans le sang peut être dosé sous 2 formes: le PSA libre et le PSA complexé à l'alpha1-antichymotrypsine, quantitativement la plus importante; le PSA complexé à l'alpha2-macro-globuline est masqué par cette molécule ce qui le rend indosable par les méthodes habituelles (fig. 9). En cas de cancer, l'augmentation du PSA libre est proportionnellement moins importante et le rapport PSA libre/total a tendance à diminuer.

fig. 9: Formes moléculaires du PSA



Méthode de dosage

Les déterminations de PSA total et PSA libre ont été effectuées sur un automate IMMULITE de la firme Diagnostic Products Corporation (DPC) (Los Angeles, CA, USA). Le principe de la procédure de mesure appliquée pour ces deux tests est la chémiluminescence.

Pour le dosage du *PSA total* la phase solide, une bille en polystyrène tapissée d'anticorps polyclonaux anti-PSA est incubée pendant 30 minutes à 37°C en présence d'un échantillon du sérum du patient ainsi que d'un anticorps anti-PSA monoclonal conjugué à la phosphatase alcaline. Le PSA présent dans le sérum est incorporé dans un complexe antigène-anticorps en sandwich fixé à la bille et le conjugué non fixé est éliminé par une centrifugation du tube selon son axe vertical. Avant la mesure, le substrat est ajouté pendant une période d'incubation de 10 minutes. Le substrat chémiluminescent qui est un ester phosphate de l'adamantyl dioxétane est hydrolysé en présence de la phosphatase alcaline pour produire un composé intermédiaire instable. La production continue de cet intermédiaire conduit à l'émission de lumière. Cette production de photons qui est mesurée par un luminomètre est proportionnelle à la présence du complexe antigène-anticorps en sandwich et à la concentration du PSA dans le sérum du patient.

Dans le dosage du *PSA libre*, la bille de polystyrène est tapissée d'un anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre un épitope du PSA qui est rendu inaccessible lors de la formation du complexe entre le PSA et l' α 1-antichymotrypsine, la forme circulante prépondérante du PSA. Après une première incubation de cette bille en présence du sérum du patient qui permet la formation du complexe PSA libre-anticorps, un deuxième anticorps anti-PSA polyclonal conjugué à la phosphatase alcaline est ajouté pour une incubation de 30 minutes. La phase finale de détection et de mesure fait intervenir le même principe et le même substrat que décrit plus haut pour le dosage du PSA total.

Etude clinique

Le risque de cancer prostatique est d'autant plus élevé que le rapport PSA libre/total est bas. Le choix de la valeur discriminante dépend de la méthode de dosage. Selon notre méthode, un rapport ≤ 0.13 est très discriminatif et particulièrement utile si le PSA total se situe entre 4 et 20 ng/ml.

Ceci a été vérifié par une étude de 113 patients (55 cancers, 58 hypertrophies bénignes) ayant eu un PSA total entre 4-20 ng/ml et dont le diagnostic a été prouvé histologiquement que ce soit par biopsie ou par pièce opératoire. Il s'agit de patients non traités médicalement; les cas de prostatite aiguë ou chronique ont été éliminés.

	CANCER	HBP	
Nombre	55	58	
Moyenne d'âge	69	72	n.s.
Moyenne du PSA total	9.3	7.8	n.s.
Moyenne du PSA libre/total	0.13	0.18	p<0.02

Comme le montre le diagramme suivant (fig. 10) représentant la distribution des patients selon la pathologie et les PSA, on voit qu'entre 4 et 20 ng/ml, que le PSA total ne permet pas de différencier entre hypertrophie bénigne et cancer. A l'opposé, le rapport PSA libre/total est plus bas

chez les patients souffrant de cancer et est nettement plus discriminatif. En effet, la différence des moyennes de PSA libre/total entre cancer (0,13) et hypertrophie bénigne (0,18) est statistiquement significative. ($p < 0.02$) ce qui n'est pas le cas pour le PSA total.

fig. 10: Distribution des patients selon la pathologie et les PSA

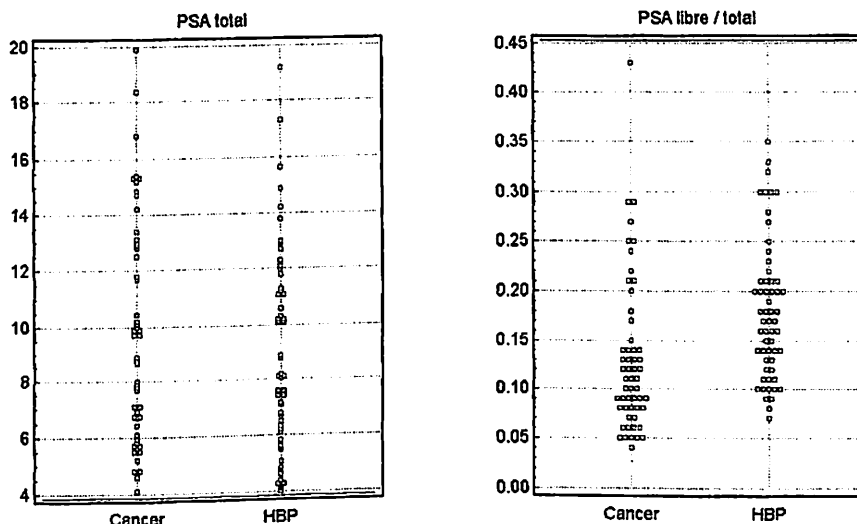
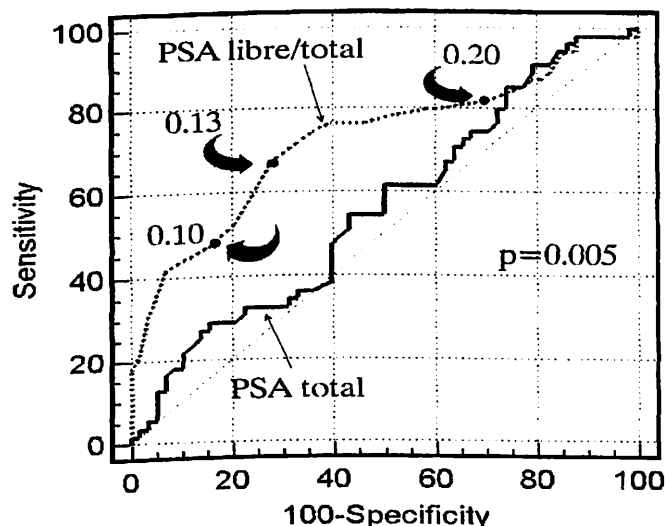


fig. 11: courbe ROC: performance des PSA



La courbe ROC (fig. 11) confirme la supériorité du rapport PSA libre/total par rapport au PSA total seul; l'aire sous la courbe représentant le rapport est nettement plus grande. Quant à la valeur du seuil, elle reste encore un sujet à controverse (3) et oscille selon les auteurs entre 0,15 et 0,25. Dans notre étude, elle se situe à 0,13 ce qui n'a qu'une valeur indicative; si par exemple, on augmentait le seuil à 0,20, la sensibilité passerait à 82% au prix d'une diminution de la spécificité à 29%; de même, avec un seuil à 0,10, le test serait très spécifique à 84% mais la sensibilité ne serait alors que de 47%.

Cut-off	0.10	0.13	0.20
Sensibilité	47	67	82
Spécificité	84	72	29

Dans notre expérience l'association du toucher rectal au dosage du PSA total et du rapport PSA libre/PSA total semble la méthode la plus performante et la moins invasive pour la détection du cancer prostatique. Ceci est confirmé par de nombreuses études.

Discussion

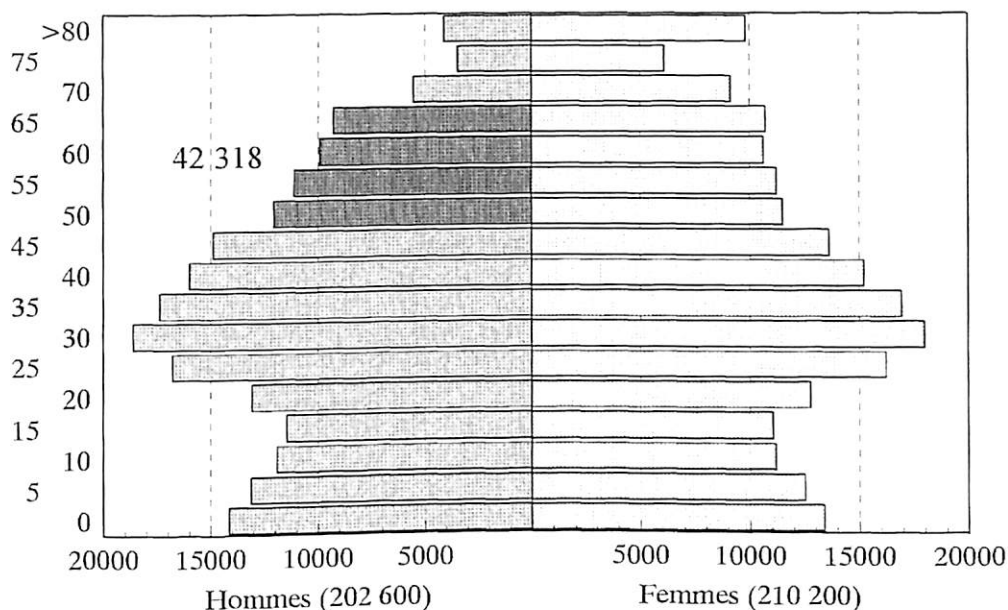
Dans tous les pays occidentaux l'incidence du cancer prostatique a presque doublé pendant ces dernières vingt années. Par exemple en Hollande pour la région d'Eindhoven, l'incidence est passée de 36 à 60 pour 100.000 hommes/an (taux standardisés à la population mondiale) entre 1972 et 1992 avec une mortalité qui est restée stable. L'évolution au Luxembourg est similaire. L'accrois-

sement du taux d'incidence ne peut pas s'expliquer uniquement par une augmentation de la longévité de la population mais c'est, probablement dû à l'utilisation du moyen de dépistage plus performant que représente le PSA sérique. Actuellement pour un nouveau-né masculin le risque de développer un cancer prostatique durant sa vie est de 13% et à peu près 3% des hommes >55 ans décèdent du cancer de la prostate (2).

Etant donné sa forte incidence et sa durée d'évolution relativement lente, on peut déduire que le cancer prostatique se situe à la première place pour la prévalence des cancers chez l'homme, mais il est difficile d'avoir une valeur exacte. Les Hollandais (population: 15 millions) estiment qu'ils ont une prévalence de 253/100.000, à savoir environ 18.000 hommes souffrant d'un cancer de la prostate étaient en vie pour l'année 1995 (2). En extrapolant ces chiffres pour le Grand-Duché de Luxembourg il nous apparaît très probable que pour la même année plus que 500 hommes atteints de cancer prostatique étaient en vie. En effet, selon le Registre Morphologique des Tumeurs, plus que la moitié des cancers prostatiques diagnostiqués de 1983 à 1995 étaient en vie au 1.1.1996 (communication orale).

En revoyant la pyramide des âges de la population au Luxembourg, on peut se rendre compte que la génération du «baby boom» de l'après-guerre n'augmentera la prévalence de la maladie qu'après l'an 2000 ce qui posera sûrement un problème de santé publique (8). Par ailleurs il est réconfortant de constater que le dépistage permet de diagnostiquer le cancer prostatique à un stade moins avancé qu'auparavant (1) et qu'un traitement à visée curative pour ces stades précoces permet d'obtenir une survie allongée avec moins de morbidité (11).

fig. 12: Population totale au 31/12/1995 par âge et sexe



source: STATEC

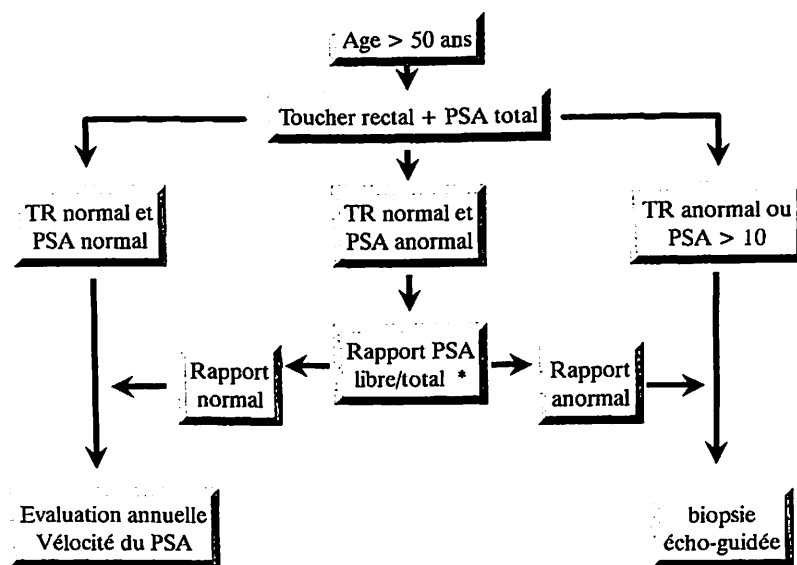
Conclusion

Le cancer prostatique est le cancer le plus fréquent chez l'homme au Luxembourg comme dans beaucoup de pays occidentaux. La curabilité de la maladie n'est possible qu'au stade précoce. Une étude danoise récente (6) a montré que les patients non traités curativement ont une mortalité due à la maladie nettement plus importante et ceci d'autant plus qu'ils sont jeunes au moment du diagnostic. Il nous semble donc probable qu'un dépistage précoce chez l'homme entre 50 et 70 ans devrait entraîner un gain de survie.

D'un point de vue économique, le coût du dépistage permettant un traitement curatif (prostatectomie radicale ou radiothérapie selon les nouvelles techniques) devrait être inférieur au traitement palliatif (hormonothérapie, résection endoscopique, traitement des métastases squelettiques, ...).

En pratique, on devrait proposer à tout homme à partir de 50 ans un toucher rectal et un dosage du PSA total; suivant les résultats, l'algorithme suivant peut être suivi (9):

fig. 13:



* seuil à déterminer en fonction du volume prostatique et du choix sensibilité/spécificité

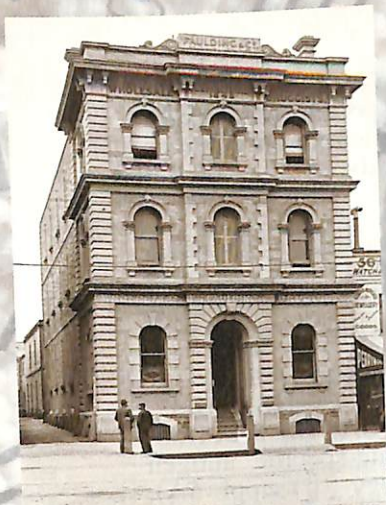
Une telle attitude théorique doit néanmoins être pondérée. Tout d'abord un dépistage ne se conçoit que si le patient accepte les sanctions thérapeutiques qui en découlent. Quant au rythme du dépistage, l'intervalle annuel peut être augmenté à 2 ans si le PSA est inférieur à 2 ng/ml et le toucher rectal normal (4). Selon le rythme du dépistage, entre 20.000 et 40.000 hommes par an seraient concernés au Luxembourg (cf. pyramide des âges).

Bien qu'il existe de nombreux arguments en faveur d'un dépistage systématique par le PSA, une politique similaire à celle du programme «Mammographie» ne peut pas encore être préconisée. En effet, bien que les différentes études citées montrent que le PSA fait découvrir des cancers plus localisés chez des hommes plus jeunes, un gain de survie par le traitement curatif n'a jusqu'ici pas été prouvé. Nous préconisons par conséquent un dépistage individualisé et éclairé par le médecin traitant.

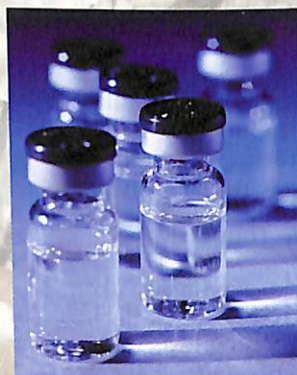
Références

1. Newcomer L. M., Stanford J. L., Blumenstein B. A., Brawer M. K.: Temporal trends in rates of prostate cancer: Declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. J. Urol. 158: 1427-30, 1997
2. Dijkman G. A., Debruyne F. M.: Epidemiology of prostate cancer. European Urology, 30: 281-295, 1996

3. Luderer A. A., Thiel R.: Measurement of the proportion of free to total PSA improves diagnostic performance of PSA in the diagnostic gray zone of total PSA. *Urology*, 46 (2): 187, 1995
4. Carter H. B., Epstein J. I., Chan D. W., Fozard J. L.: Recommended PSA testing intervals for detection of curable prostate cancer. *JAMA*, 277 (18): 1456, 1997
5. Woodrum D. L., Brawer M. K., Partin A. W., Catalona W. J., Southwick P. C.: Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J. Urol.* 159: 5-12, 1998
6. Brasso K., Friis S., Juel K., Jorgensen T., Iversen P.: Mortality in patients with clinically localized prostate cancer surviving 10 years or more. A population-based study. *J. Urol.* 159, 5 suppl. (Abstract #477), 1998
7. Bangma C. H., Kranse B., Blijenberg B. G., Schröder F. H.: The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology*, 46:779 (6), 1995
8. Boyle P., Napalkov P.: Epidemiology and natural history of prostate cancer. *Proc. 1st Int. Consult. on prostate cancer*, Monaco June 1996, pp 1-23
9. Beduschi M. C., Oesterling J. E.: Percent free PSA: The next frontier in prostate-specific antigen testing. *Urology* 51 (suppl. 5A), 1998
10. Brasso K., Friis S., Kjaer S., Jorgensen T., Iversen P.: Prostate cancer in Denmark: A 50-year population-based study. *Urology* 51:590 (4), 1998
11. Rosen M. A.: Impact of PSA screening on the natural history of prostate cancer. *Urology* 46:757 (6), 1995
12. Trausch Gérard: La mortalité au Luxembourg 1901 - 1995. *Cahier économique du STATEC n° 88* Avril 1997.



*Tradition
and
Innovation*



sa Faulding Pharmaceuticals nv
Rue des Trois Arbres 16
Driebomenstraat 16
Bruxelles 1180 Brussel (Belgium)
Telephone + 32 2 332 03 15
Facsimile + 32 2 332 19 67



ONCO-TAIN®
et
ONCO-VIAL®

*Votre partenaire en
oncologie*

Les encephalopathies spongiformes

PASTORET P. P.

Service d'Immunologie – Vaccinologie
Université de Liège
Faculté de Médecine vétérinaire, B43b
20, boulevard de Colonster
Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

SUMMARY

Spongiform encephalopathies.

Mad cow crisis (Bovine Spongiform Encephalopathy) had many consequences on the regulatory framework in several fields. It is now obvious that the agent of bovine spongiform encephalopathy is transmissible to man, provoking a new condition which differs from the sporadic form of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) called variant or new variant (vCJD). This paper tries to review the most important new findings in the scientific field of spongiform encephalopathies.

RESUME

La crise de la vache folle (ou encéphalopathie spongiforme bovine) a eu des répercussions dans de nombreux domaines, surtout depuis que l'on sait que l'agent responsable est transmissible à l'homme, chez qui il est à l'origine d'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) appelée variant ou nouveau variant (vCJD).

La présente contribution fait le point sur les plus importantes données récentes concernant les encéphalopathies spongiformes.

I – Introduction

L'attribution en 1997 du prix Nobel de Médecine à Stanley PRUSINER récompensait les travaux du père de la théorie des prions qui, d'après lui, seraient les agents responsables des encéphalopathies spongiformes.

Cette attribution survenait en pleine crise provoquée par l'une de ces encéphalopathies spongiformes, la maladie dite de la «vache folle» ou encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Cette affection décrite au Royaume-Uni en 1986 (Wells et al., 1987) et dont les premiers cas remontent à 1985 a été diagnostiquée pour la première fois en Belgique en 1997 (Vanopdenbosch et al., 1998) dans le cadre du réseau d'épidémiologie-surveillance qui avait été mis en place (Brochier et al., 1992). L'histoire du début de l'Épizootie en Grande-Bretagne a été relatée par Kimberlin (1992).

La crise de la vache folle a eu des répercussions dans de très nombreux domaines, surtout depuis que l'on soupçonne que l'agent responsable est transmissible à l'homme (Pastoret et al., 1997) chez qui il serait à l'origine d'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) appelée variant (vCJD). L'intervention de l'agent de l'ESB dans les cas de vCJD semble actuellement confirmée, car l'agent responsable de vCJD se comporte en tous points comme celui responsable de l'ESB (Bruce et al., 1997). La présente contribution se propose de faire le point des plus importantes données récentes sur les encéphalopathies spongiformes.

II – Les encéphalopathies spongiformes et la maladie des vaches folles

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) sont des maladies caractérisées par une dégénérescence vacuolaire des neurones de la substance grise, progressive et fatale. Elles sont provoquées par l'accumulation d'une protéine prion : Pr Psc (Protéine Prion Scrapie) qui est une forme modifiée de la protéine normale : Pr Pc (Protéine Prion cellulaire). La Pr Psc a la même composition en acides aminés que la Pr Pc mais en diffère par sa structure tridimensionnelle. En plus elle est résistante à la chaleur et à la protéinase K. Ces propriétés lui permettent de s'accumuler dans le cytoplasme des cellules nerveuses et d'en paralyser le fonctionnement. La Pr Psc est à l'origine de la formation des fibrilles (Scrapie Associated Fibrils: SAFs) visibles lors de l'examen en microscopie électronique. Les EST se caractérisent par une période d'incubation particulièrement longue, l'absence de réponse immune et la dégénérescence exclusive du système nerveux central qui s'objective sur le plan anatomopathologique par des lésions vacuolaires dans le cytoplasme des neurones et/ou du neuropile conférant ainsi un aspect spongieux au tissu.

L'encéphalopathie spongiforme bovine fait partie de ces entités. Les signes cliniques apparaissent après une longue période d'incubation de cinq ans en moyenne. Ils sont dominés par des troubles nerveux d'ordre sensitif et moteur évoluant très lentement vers la mort: hyperexcitabilité, ataxie locomotrice. L'attention de l'éleveur est attirée en premier lieu par une modification du comportement de l'animal. Ce dernier est nerveux (craintif), refuse

d'entrer dans la salle de traite ou peut réagir violemment par des coups de patte lors d'une manipulation. Il reste à l'écart du troupeau au pâturage. L'animal gratte le sol ou se lèche continuellement le muflle. On peut aussi noter des grincements de dents. L'éleveur signale également des troubles locomoteurs, en particulier une ataxie au niveau du train postérieur. Parfois les animaux présentent une posture caractéristique, les membres postérieurs ramenés sous le corps et la queue relevée. Dans d'autres cas, on observe une hypermétrie: la démarche est hésitante, incertaine, accompagnée de trébuchements. Les chutes sont fréquentes, le relever difficile. L'état général se détériore: l'animal maigrit et la production lactée diminue. L'appétit est toujours conservé sauf chez les animaux présentant une difficulté de préhension des aliments. D'autres anomalies peuvent être observées: tremblements, mouvements fréquents de l'oreille, grattage de la tête avec le membre postérieur. Il n'a pas été observé de prurit important comme dans la tremblante chez le mouton. Dans ce cas, en effet, le prurit, la perte de laine et l'amaigrissement sont les signes cliniques prédominants.

«Le réflexe de grignotement», avec mouvements des lèvres et extension de l'encolure, peut cependant être noté lors de la palpation de la région lombo-sacrée. Lors de l'aggravation des troubles moteurs avec l'extension des lésions nerveuses, l'animal restant en décubitus, les efforts de relever sont infructueux.

Les signes cliniques peuvent aussi passer inaperçus et ne se révéler qu'après un stress: vélage, transport vers l'abattoir.

La durée de la maladie est variable. Après l'apparition des signes

cliniques, la durée de l'évolution jusqu'à la mort de l'animal varie de 7 jours à plusieurs mois (6 à 8 semaines dans la majorité des cas).

III – L'agent responsable de la maladie des vaches folles

Selon l'hypothèse de Stanley PRUSINER (1995, 1997), la protéine prion anormale serait capable à elle seule de transmettre une encéphalopathie spongiforme. Cette hypothèse est cependant contestée par plusieurs expériences, réalisées notamment chez les moutons infectés par l'agent de la tremblante, qui semblent indiquer que d'autres gènes que celui codant pour la protéine prion peuvent être impliqués dans cette transmission. D'autre part, Lasmézas et collaborateurs (1997a) ont été capables de transmettre expérimentalement l'agent de l'ESB à la souris en l'absence de toute protéine prion anormale détectable, ce qui semble démontrer que l'ESB est transmise par un agent actuellement non encore identifié. La controverse sur l'étiologie réelle des encéphalopathies spongiformes reste donc ouverte et s'il y a de nombreux arguments en faveur de l'hypothèse de PRUSINER (protéine prion anormale infectieuse), il en existe, de bien réels, en défaveur de cette hypothèse (Lasmézas et al., 1997b). S'il n'est donc pas certain que la protéine prion anormale soit suffisante pour la transmission des EST, il n'en reste pas moins vrai qu'elle est nécessaire au déclenchement du processus lésionnel (Agut et Weissman, 1997) comme le démontre l'état réfractaire des souris knock-out chez lesquelles le gène qui code pour la protéine prion a été inactivé.

La première hypothèse formulée sur l'origine de l'ESB attribuait la

contamination initiale à des aliments pour bétail contaminés par l'agent de la tremblante du mouton.

Néanmoins, le recyclage des abats d'origine bovine est probablement à l'origine de la véritable explosion précoce du nombre de cas chez les bovins (Kimberlin, 1992) en Grande-Bretagne. En réalité, l'ESB pourrait être directement d'origine bovine, car une maladie sporadique pourrait exister chez les bovins, à très faible incidence (1/100 000) (Wilesmith et al., 1988) comme semble le démontrer la description de cas de «tremblante» chez le bœuf au siècle dernier (Sarradet, 1883). Ceci est confirmé par l'encéphalopathie spongiforme décrite aux Etats-Unis chez des visons après consommation d'abats d'origine bovine (Marsh et al., 1991). Contrairement à ce qui est observé pour les souches de tremblante, l'unicité de l'agent responsable de l'ESB est frappante. En effet, cet agent reproduit une maladie d'évolution similaire et de même profil lésionnel quelle que soit l'espèce contaminée (Collinge et al., 1996; Bruce et al., 1997).

Actuellement, deux hypothèses concernant l'origine de l'ESB se confrontent donc, car il faut pouvoir expliquer la source de l'unicité de l'agent responsable de l'ESB. Il peut soit s'agir de la sélection d'une souche de l'agent responsable de la tremblante notamment du fait des modifications intervenues dans les procédés de décontamination des aliments pour le bétail en Grande-Bretagne; soit un agent d'origine bovine a été responsable dès le début des premières contaminations, amplifiées ultérieurement par le recyclage des abats d'origine bovine.

Cette question n'est pas simplement de nature académique. En effet, si l'agent responsable est initialement d'origine bovine, cela signifie que le

risque est permanent et que la seule façon de prévenir le renouvellement de pareil accident est d'interdire définitivement l'utilisation de protéines animales dans l'alimentation du bétail. D'autre part, cela signifie également qu'aucun pays n'est à priori indemne et à l'abri de ce type d'accident.

IV – Le mécanisme pathogène

S'il n'est pas certain que la protéine prion anormale soit suffisante pour transmettre une encéphalopathie spongiforme, il n'en demeure pas moins qu'elle est absolument nécessaire au déclenchement du processus lésionnel. Des expériences déjà anciennes avaient montré que le taux de synthèse de la protéine prion ne différait pas, que la souris ait ou non été préalablement infectée par l'agent murinisé de la tremblante; la maladie se développe donc sur un fond de synthèse de protéine prion endogène. En fait, la formation d'un isoforme anormal de la protéine prion, protéase résistant, responsable de dépôts amyloïdes joue un rôle central dans la pathogénie des EST.

La présence d'un isoforme anormal de la protéine prion provoquerait la transformation des protéines normales en protéines anormales. Alors que les protéines normales sont transportées au niveau membranaire, ces protéines anormales au contraire s'accumulent au niveau intracytoplasmique. Cette conversion d'une protéine normale en protéine anormale en présence d'aggrégats de protéines anormales peut être reproduite expérimentalement dans des extraits acellulaires (Caughey et al., 1995; Koscisko et al., 1994). Cette conversion ne se produit qu'en présence de protéine anormale préexistante; ceci

démontre que la protéine anormale dérive de l'interaction entre une protéine normale et une protéine anormale. Cette interaction est spécifique d'espèce et la conversion est d'autant plus efficace que les protéines qui interagissent sont plus proches au niveau séquentiel (Kocisko et al., 1995), ce qui confirme le rôle joué par la protéine prion dans la transmissibilité interspécifique (Pastoret et al., 1997; Bessen et al., 1995); la dissémination de l'agent responsable dans l'organisme pourrait se faire par voie sanguine, associé aux leucocytes.

V – Transmission de L'ESB a d'autres especes

La description d'une encéphalopathie spongiforme chez le chat postérieure à l'éclosion de la maladie chez les bovins (Aldhous, 1990) a immédiatement posé la question de la transmissibilité éventuelle de l'agent de l'ESB à d'autres espèces (Pastoret et al., 1997). En effet les lésions observées chez les bovins (Bruce et al., 1997) et une enquête rétrospective menée sur des prélèvements archivés a montré que tous les cas observés chez le chat étaient postérieurs à ceux observés chez les bovins et relevaient vraisemblablement de la même cause. Des études cliniques et expérimentales ont montré que l'ESB était transmissible à nombre d'espèces y compris une espèce de singe, le macaque (Lasmézas, 1996; Collinge et al., 1996).

Le cas particulier du mouton est exemplaire. Un des scénarios initiaux proposé pour expliquer l'origine de l'ESB n'a pu être reproduit expérimentalement. En effet, les bovins infectés par voie orale à l'aide d'abats de moutons contaminés par l'agent de la tremblante ne développent pas la maladie, ce qui est un fort argument en faveur de l'origine bovine de

la maladie. Par contre, les bovins sont facilement infectés par l'agent de l'ESB (Dawson et al., 1990) de même que les moutons (Foster et al., 1996) qui développent une maladie rappelant la tremblante y compris dans la répartition de l'agent infectieux, puisque l'agent de l'ESB est retrouvé dans la rate, ce qui n'a jamais été observé chez les bovins. Cette observation a d'importantes conséquences, puisque dès lors qu'un mouton présente les signes cliniques de la tremblante, celle-ci peut résulter soit d'une infection par l'agent de la tremblante lui-même, soit d'une infection par l'agent de l'ESB. Or, s'il est admis que l'agent de la tremblante n'est pas transmissible à l'homme (Pastoret et al., 1990), il est par contre actuellement admis que l'agent de l'ESB l'est. Dès lors, les nouvelles mesures législatives prises au niveau de l'Union européenne ne font plus la distinction entre abats bovins, ovins ou caprins. Vu l'incertitude actuelle où l'on est concernant la nature de la contamination, le principe de précaution impose de traiter tous les abats de ruminants de la même manière. De plus, comme les agents responsables de tremblante ou d'ESB diffèrent quant à leur répartition chez les animaux infectés, le même principe de précaution a fait en sorte de choisir le mouton comme modèle d'infectivité des différents tissus puisque c'est dans cette espèce que la répartition est la plus large. La souris est également sensible à l'agent de l'ESB (Fraser et al., 1988; Bruce et al., 1994), y compris par voie orale (Barlow et Middleton, 1990) et constitue un modèle expérimental particulièrement utile, puisqu'il a permis de démontrer de manière quasi définitive que l'agent de l'ESB est transmissible à l'homme (Bruce et al., 1997) contrairement à ce que d'autres expériences avaient pu faire espérer (Collinge et al., 1995).

VI – La Transmission de L'ESB à l'homme: Le nouveau variant de la maladie de creutzfeldt-Jakob

Tout a commencé par un communiqué émanant du secrétaire d'Etat à la Santé publique au Royaume-Uni; ce communiqué faisait état de récentes conclusions du comité consultatif national sur les encéphalopathies spongiformes. Ce comité, présidé par le professeur John Pattison avait été établi en 1990 afin de réunir des experts en neurologie, en épidémiologie et en microbiologie, chargés de fournir des avis scientifiques sur les implications pour les santé humaine et animale des différentes formes d'encéphalopathie spongiforme (Pastoret et al., 1997). Les arguments avancés au départ étaient essentiellement de nature épidémiologique (O'Brien, 1996). L'essentiel résidait dans la découverte de 10 cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob qui constituaient une nouvelle entité clinique chez l'homme, notamment dans la mesure où elle intervenait chez des patients tous âgés de moins de 42 ans, alors que la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique est principalement observée chez des individus plus âgés (Ridley et Baker, 1996). Le communiqué du comité a précédé la publication de la description de ces cas (Will et al., 1996). Une démonstration épidémiologique est cependant difficile à apporter du fait de la très faible incidence de la maladie sporadique chez l'homme et du biais introduit par une surveillance accrue.

En plus de son apparition précoce, ce variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob se distingue de la forme classique par son aspect lésionnel et le fait que tous les individus atteints présentent le même génotype homozygote (Met-Met) au niveau du codon

129 du gène qui code pour leur protéine prion (Bradley, 1996).

Ce génotype est également celui qui montre le plus de sensibilité, contrairement à l'homozygote (Val-Val) ou à l'hétérozygote (Met-Val) lors d'exposition iatrogène à de l'hormone de croissance humaine contaminée par l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Le génotype hétérozygote est le mieux représenté dans la population humaine (>50%); il faut remarquer que le génotype (Met-Met) prédomine également chez les individus qui présentent une maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) sporadique spontanée.

Actuellement, les preuves de la transmissibilité de l'agent de l'ESB à l'homme sont basées sur plusieurs types d'arguments d'inégales valeurs:

1. arguments lésionnels:

les lésions présentées par les individus décédés du variant CJD rappellent à s'y méprendre celles rencontrées chez les bovins, ou d'autres espèces, ayant souffert d'ESB et différent de celles observées chez les individus décédés de CJD sporadique (Bruce et al., 1997);

2. arguments épidémiologiques:

comme chez le chat victime d'encéphalopathie spongiforme féline (ESF), l'examen de prélèvements anatomopathologiques archivés chez l'homme n'a pas pu démontrer l'existence de cas de vCJD avant l'apparition des premiers cas d'ESB chez les bovins;

3. arguments biochimiques:

les souches isolées des individus décédés de vCJD sont biochimiquement comparables à celles

Tableau 1: Nombre de cas d'encéphalopathie spongiforme bovine de 1991 à 1997.

Pays	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Total	1998
Allemagne	0	0	0	4	0	0	2	6	0
Autriche	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Belgique	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Danemark	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Espagne	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Finnlande	0	0	0	0	0	0	0	0	0
France	5	0	1	4	3	12	6	31	2
Grèce	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Irlande	17	18	16	19	16	73	77	236	15
Luxembourg	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Pays-Bas	0	0	0	0	0	0	2	2	0
Portugal	0	0	1	7	14	29	25	76	2
Suède	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total CEE sans le Royaume-Uni	22	19	18	36	33	114	114	356	19

Tableau 2

Pays	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Total y compris avant '91	1998
Royaume- Uni	25.032	36.681	37.370	28.944	14.062	9.556	3.957	169.804	318

Tableau 3

Pays	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Total	1998
Suisse	9	15	29	63	68	45	37	256	?

Le tableau suivant (4) nous donne la répartition actuelle des cas dans l'Union européennes du 01/01/1998 au 09/02/1998.

Tableau 4: Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

Pays	Total
Irlande	15
Grande-Bretagne	318
France	2
Portugal	2

Source: ministère belge des Casses moyennes et de l'Agriculture.

isolées de souris infectées par l'agent de l'ESB (Collinge et al., 1996);

4. arguments biologiques, les plus convaincants:

les souches isolées chez les individus décédés de vCJD diffèrent de celles isolées d'individus décédés de CJD mais se comportent comme celles responsables d'ESB et d'ESF chez le chat.

VII – La sensibilité génétique à l'infection

Comme précédemment décrit, l'homme peut présenter une prédisposition génétique aux CJD. Le rôle du polymorphisme du gène qui code pour la protéine prion chez les bovins (Grobet et al., 1994) est mal éclairci (Wijeratne et Curnow, 1990). Aussi contrairement à la situation décrite chez le mouton où, dans une même race, on peut distinguer des individus sensibles ou résistants à la tremblante sur base génotypique (Cloucard et al., 1995), le rôle de la variabilité génétique chez les bovins dans la sensibilité à l'ESB n'est pas clairement démontré. De ce fait, le rôle de la transmission transplacentaire évalué à 1% dans les conditions naturelles et à 10% en conditions expérimentales n'est pas définitivement démontré, contrairement à la situation observée chez le mouton (Anderson et al., 1996). Néanmoins, par souci de précaution, les produits issus des vaches infectées sont éliminés dans les exploitations au même titre que les autres animaux adultes qui ont été exposés, par voie alimentaire, au même risque que l'animal infecté. De l'analyse des cas observés en Grande-Bretagne, il ressort que seuls 6 parmi les 180.000 animaux ayant présenté les signes cliniques de l'ESB étaient âgés de moins de 2 ans.

VIII – Le diagnostic des est

Le diagnostic histopathologique est complété par l'examen au microscope électronique de transmission et la mise en évidence des SAFs. Cette technique est rapide (réponse dans les 96 heures). Il n'existe encore aucune méthode fiable permettant d'effectuer un diagnostic pendant la période d'incubation (phase préclinique), sauf l'examen immunocytochimique des amygdales chez les moutons (Schreuder et al., 1996). Ce dernier, pratiqué à partir de l'âge de 10 mois, donc à peu près 6 mois avant les premiers signes cliniques, peut fournir une réaction positive.

De nouveaux tests de diagnostic, vulgarisables ont été développés pour l'examen des animaux après abattage mais doivent encore être validés.

Chez l'homme, le diagnostic de vCJD se base sur des critères cliniques et anatomo-pathologiques (Zeidler et al., 1997a et b); un examen sur biopsie d'amygdales peut également être réalisé (Hill et al., 1997).

IX – Evolution de l'incidence de L'ESB dans les différents états de l'union européenne et en suisse

Les trois tableaux qui suivent (1, 2, 3) donnent l'état de la situation de 1991 à 1997 (source ministère belge des Classes moyennes et de l'Agriculture).

Comme on peut le constater, l'incidence de la maladie est en régression au Royaume-Uni. Le pic d'incidence s'est présenté en 1993 avec un total de 37.370 cas. Le nombre actuel de cas répertoriés en Grande-Bretagne depuis le début de l'épizootie se situe, au 31 décembre 1997, à 169.804 cas.

Le déclin actuel observé de l'incidence permet de présager l'extinction de la phase épidémiologique aux alentours de 2002 en Grande-Bretagne.

X – Impact de l'apparition de L'ESB au niveau de l'élevage et de la consommation de viande bovine

L'annonce de la transmissibilité éventuelle de l'ESB à l'homme par le communiqué du secrétaire d'Etat à la Santé publique en Grande-Bretagne a provoqué une crise sans précédent au sein de l'Union européenne, essentiellement liée à un problème de Santé animale et à ses répercussions éventuelles en Santé publique (Pastoret et al., 1997; Masood, 1996). Il faut cependant remarquer que cette crise avait été précédée d'un malaise de plus longue durée au Royaume-Uni où l'on constatait depuis plusieurs mois une baisse sensible de la consommation de viande bovine.

Une analyse des répercussions de cette crise au niveau de la consommation de viande bovine a été réalisée par les services de l'INRA en France (Petitjean, 1996).

En France, l'évolution des achats des ménages au cours de la crise a été suivie par l'Ofival et la Sécodip. Au cours de la première vague de crise que l'on peut situer du 20 mars 1996 à début juin, les achats de viande de bœuf des ménages étaient en baisse de 16% en avril et de 17% en mai (par rapport aux mêmes périodes de 1995). Début juin, ils se sont stabilisés à -15%. Les achats de viande de veau, qui avaient enregistré une baisse de 11% en avril, étaient progressivement revenus à leur niveau antérieur début juin. Par contre, les achats d'abats de bœuf se situaient sur toute

cette période à environ -35% par rapport à la même période l'année précédente.

Au cours de la deuxième vague de crise, lors de la deuxième quinzaine de juin, provoquée par l'annonce de la transmissibilité de l'ESB au macaque et la suspicion d'une circulation en France de farines anglaises potentiellement contaminées, les analyses de la Sécodip n'ont pas fait état d'une nouvelle baisse de la consommation. Les achats de bœuf se situaient à -25% par rapport à 1995 au 7 juillet 1996, tandis que les achats d'abats ont poursuivi leur baisse avec une chute de -45% par rapport à 1995 (source Ofival).

Dans le secteur de la restauration, selon une enquête diffusée le 15 avril 1996 par la société d'études Coach Omnium, près de la moitié des restaurateurs français ont observé depuis le début de la crise une diminution moyenne de 32% des commandes de plats à base de viande de bœuf. A l'inverse, 27% des restaurateurs évoquaient une forte augmentation de la demande en poisson, de la demande en volaille (+15%) et en agneau (+12%). Une enquête réalisée début mai par le ministère des Finances auprès de 720 entreprises de restauration montrait que 11% des établissements avaient supprimé la viande bovine (10% les abats). Cette moyenne était plus forte dans les crèches avec 22% contre 11% dans les cantines scolaires et 10% dans les maisons de retraite. Ces décisions n'avaient cependant duré, précise le ministère, que pendant les quelques semaines les plus aiguës de la crise.

Avant la crise, la lente érosion de la consommation de viande bovine était liée à une baisse de consommation sur l'ensemble des ménages. Quatre vingt dix sept d'entre eux

achetaient alors de la viande bovine. La chute brutale enregistrée en avril correspond à une perte de clientèle et non pas à une diminution uniforme de la consommation des ménages. En effet, environ 20% des ménages ont totalement cessé d'acheter de la viande bovine, alors que les ménages fidèles à la viande ont peu réduit leur consommation. Fin mai, environ 15% des ménages ayant cessé de consommer de la viande bovine n'avaient toujours pas repris leurs achats.

Les conséquences de ces baisses de consommation se sont répercutées au niveau des élevages qui ont été soumis à des contraintes supplémentaires du fait des nouvelles réglementation mises en place.

XI – Repercussions au niveau de l'alimentation humaine et de la boucherie

Les risques posés par l'encéphalopathie spongiforme bovine au niveau de l'alimentation humaine a fait l'objet de multiples réglementations.

La plupart se basent sur les normes d'infectivité établies par l'organisation mondiale de la Santé à Genève (O.M.S.). Ces normes se basent sur la répartition de l'infectivité détectable dans les différents tissus du mouton (EMEA, 1996). (tableau 1).

Il faut remarquer que ni le lait (Taylor et al., 1995), ni les muscles squelettiques ne sont suspects. La ré-

RELATIVE SCRAPIE INFECTIVITY TITRES IN TISSUES AND BODY FLUIDS FROM NATURALLY INFECTED SHEEP AND GOATS WITH CLINICAL SCRAPIE

CATEGORY I

High infectivity.

Brain, spinal cord, (eye)

CATEGORY II

Medium infectivity.

Ileum, lymph nodes, proximal colon, spleen, tonsil. (dura mater, pineal gland, placenta), cerebrospinal fluid, pituitary, adrenal

CATEGORY III

Low infectivity.

Distan colon, nasal mucosa, sciatic nerve, bone marrow, liver, lung, pancreas, thymus

CATEGORY IV

No detectable infectivity.

Blood clot, faces, heart, kidney, mammary gland, milk. Ovary, saliva, salivary gland, seminal vesicle, serum, skeletal muscle, testis, thyroid, uterus, foetal tissue, (bile, bone, cartilaginous tissue, connective tissue, hair, skin, urine).

cente controverse quant à la consommation de côtes à l'os n'a pas encore eu de répercussions légales en Belgique vu la faiblesse actuelle des arguments scientifiques qui pourraient justifier pareille interdiction.

XII – Conclusion

La réglementation concernant les encéphalopathies spongiformes transmissibles est en constante évolution. Il est très difficile, à un moment précis d'en donner le contenu, en matière de conduite des élevages, d'expertise vétérinaire, d'alimentation animale, d'alimentation humaine, d'industrie du médicament tant humain que vétérinaire.

Au cours de l'année 1997, de nombreuses données scientifiques ont contribué à cet état de choses. Tout d'abord, la démonstration que l'ESB est transmissible à l'homme chez lequel elle provoque le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Ensuite, le fait que ovins et caprins sont également sensibles à l'infection par l'agent de la ESB ce qui se traduit dans les législations par l'abandon du terme ESB au profit du terme EST (encéphalopathies spongiformes transmissibles).

Enfin, la question de la nature de l'agent responsable des EST reste posée et attend toujours clarification.

Bibliographie

Agut A., Weissman C.
Prion research: the next frontiers.
Nature, 1997, 389, 795-798.

Aldhous P.
Spongiform encephalopathy found in a cat.
Nature, 1990, 345, 194.

Anderson R. M., Donnelly C. A.,
Ferguson N. M., Woolhouse
M. E. J., Watt C. J., Udy H. J.,
Mawkinney S., Dunstan S. P.,
Southwood T. R. E., Wilesmith
J. W., Ryan J. B. M., Hoinville
L. J., Hillerton J. E., Austin A. R.,
Wells G. A. H.
Transmission dynamics and epidemiology of BSE in british cattle.
Nature, 1996, 382, 779-788.

Barlow R. M., Middleton P. J.
Dietary transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice.
Vet. Rec., 1990, 126, 111-112.

Bessen R. A., Kocisko D. A.,
Raymond C. J., Nandan S.,

Lansbury P. T., Caughey B.
Non-genetic propagation of strain-specific properties of scrapie prion protein.
Nature, 1995, 375, 698-700.

Bradley R.
BSE/Scrapie/CJD: what possibility is there for a vaccine.
5th Annual Veterinary Medicines in Europe Conference, 22-23 May 1996, Brussels.

Brochier B., Vanopdenbosch E.,
Coppens P., Thoonen H., Costy F.,
Coignoul F., Lacaeyse D.,
Pastoret P. P.
Réseau d'épidémio-surveillance des encéphalopathies spongiformes en Belgique : premiers résultats.
Ann. Méd. Vét., 1992, 136, 245-247.

Bruce M., Chree A., McConnell I.,
Foster J., Pearson G., Fraser H.
Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice-strain variation and the species barrier.
Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 1994 , 343, 405-411.

Bruce M. E., Will R. G., Ironside J. W., McConnell I., Drummond D., Suttie A., McCardle L., Chree A., Hope J., Birkett C., Cousens S., Fraser H., Bostock C. J.
Transmissions to mice indicate that «new variant» CJD is caused by the BSE agent.
Nature, 1997.

Caughey B., Kocisko D. A., Raymond G. J., Lansbury P. T.
Aggregates of scrapie-associated prion protein induce the cell-free conversion of protease-sensitive prion protein to the protease-resistant state.
Chemistry and Biology, 1995, 2, 807-817.

Cloucard C., Beaudry P., Elsen J. M., Milan D., Dussauby M., Bounneau C., Schelcher F., Chatelain J., Launay J. M., Laplanche J. L.
Different allelic effects of the codon 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scrapie.
J. Gen. Virol., 1995, 76, 2097-2101.

Collinge J., Palmer M. S., Sidle K. C. L., Hill A. F., Cowland I., Meads J., Asante E., Bradley R., Doey L. J., Lantos P. L.
Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein.
Nature, 1995, 378, 779-783.

Collinge J., Sidle K. C. L., Meads J., Ironside J., Hill A. F.
Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of «new variant CJD».
Nature, 1996,

Commission européenne,
parlement européen.
Conférence scientifique internationale sur les farines animales.
Bruxelles, Juillet 1997.

Dawson M., Wells G. A. H., Parker B. N. J.
Preliminary evidence of the experimental transmissibility of bovine spongiform encephalopathy to cattle.
Vet. Rec., 1990, 126, 112-113.

EMEA, 1996
Note for guidance for minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products.

Foster J. D., Bruce M., McConnell I., Chree A., Fraser H.
Detection of BSE infectivity in brain and spleen of experimentally infected sheep.
Vet. Rec., 1996, 138, 546-548.

Fraser H., McConnell I., Wells G. A. H., Dawson M.
Transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice.
Vet. Rec., 1988, 123, 472.

Grobet L., Vandevenne S., Charlier C., Pastoret P. P., Hanset R.
Polymorphisme du gène de la protéine prion chez des bovins belges.
Ann. Méd. Vét., 1994, 138, 581-586.

Kimberlin R. H.
Bovine spongiform encephalopathy.
Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 1992, 11, 347-390.

Kocisko D. A., Come J. H., Priola S. A., Chesebro B., Raymond G. J., Lansbury P. T., Caughey B.
Cell-free formation of protease-resistant prion protein.
Nature, 1994, 370, 471-474.

Kocisko D. A., Priola S. A., Raymond G. J., Chesebro B., Lansbury P. T., Caughey B.
Species specificity in the cell-free conversion of prion protein to protease-resistant forms: a model for the scrapie species barrier.
P.N.A.S., 1995, 92, 3923-3927.

- La transmissibilité interspécifique des encéphalopathies spongiformes.
Ann. Méd. Vét., 1997, 141, 5-12.
- Lasmézas C. I., Deslys P., Dormont D., Robain O.
L'agent secret des maladies à prions. L'idée iconoclaste est devenue un dogme.
La recherche, 1997, 299, 46-53.
- Lasmézas C. I., Deslys J. P., Robain O., Jaegly A., Beringue V., Peyrin J. M., Fournier J. G., Hauw J. J., Rossier J., Dormont D.
Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein.
Science, 1997, 275, 402-405.
- Marsh R. F., Bessen R. A., Lehmann S., Hartsough G. R.
Epidemiological and experimental studies on a new incident of transmissible mink encephalopathy.
J. Gen. Virol., 1991, 72, 589-594.
- Masood E.
«Madcow» scare threatens political link between food and agriculture.
Nature, 1996, 380, 273-274.
- O'Brien C.
Scant data cause widespread concern.
Science, 1996, 271, 1798.
- Pastoret P. P., Belayat F., Coignoul F., Hallet L.
Les encéphalopathies spongiformes et la maladie des vaches folles (ESB).
Ann. Méd. Vét., 1990, 134, 331-336.
- Pastoret P. P., Hamers C., Brochier B.
La transmissibilité interspécifique des encéphalopathies spongiformes.
Ann. Méd. Vét., 1997, 141, 5-12.
- Petitjean S.
Les dossiers de l'environnement de l'INRA. 13
Vache folle
- Document INRA, 1996.
- Prusiner S.
Les maladies à prions.
Pour la Science, 1995, 209, 42-50.
- Prusiner S. B.
Prion diseases and the BSE crisis.
Science, 1997, 278, 245-251.
- Ridley R. M., Baker H. F.
Variation on a theme of Creutzfeldt-Jakob disease: implications of new cases with a young age of onset.
J. Gen. Virol., 1996, 77, 2895-2904.
- Sarradet M.
Un cas de tremblante sur un bœuf.
Revue vétérinaire de Toulouse, 1883, 310-312.
- Schreuder B. E. C., Vankeulen L. J. M., Vromans M. E. W., Langeveld J. P. M., Smits M. A.
Preclinical test for prion diseases.
Nature, 1996, 381, 563.
- Scott A. C., Wells G. A. H., Stack M. J., White H., Dawson M.
Bovine spongiform encephalopathy: detection and quantification of fibrils, fibril protein (PrP) and vacuolation in brain.
Vet. Microbiol., 1990, 23, 295-304.
- Taylor D. M., Ferguson C. E., Bostock C. J., Dawson M.
Absence of disease in mice receiving milk from cows with bovine spongiform encephalopathy.
Vet.Rec., 1995, 136, 392.
- Taylor D. M., Woodgate S. L.
Bovine spongiform encephalopathy: the causal role of ruminant derived protein in cattle diet.
Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 1997, 16, 187-198.
- Vanopdenbosch E., Dechamps P., Dufey J., Roels St., Mullier P., Hallet L., Brochier B., Costy F., Pastoret P. P.
Le premier cas d'encéphalopathie

spongiforme bovine diagnostiqué
en Belgique.

Ann. Méd. Vét., 1998, 142, sous
presse.

Wells G. A. H., Scott A. C.,
Johnson C. T., Gunning R. F.,
Hancock R. D., Jeffrey M.,
Dawson M., Bradley R.

A novel progressive spongiform
encephalopathy in cattle.

Vet. Rec., 1987, 121, 419-420.

Wijeratne W. V. S., Curnow R. N.

A study of the inheritance of sus-
ceptibility to bovine spongiform

encephalopathy.

Vet. Rec., 1990, 126, 5-8.

Wilesmith J. W., Wells G. A. H.,
Cranwell M. P., Ryan J. B. M.

Bovine spongiform encephalopa-
thy: epidemiological studies.

Vet. Rec., 1988, 123, 638-644.

Will R. G., Ironside J. W., Zeidler

M., Cousens S. N., Estibeiro K.,

Alperovitch A., Poser S., Pocchiari

M., Hofman A., Smith P. G.

A new variant of Creutzfeldt-Jakob
disease in the UK.

Lancet, 1996, 347, 921-925.

Régression spontanée de métastases pulmonaires d'un cancer rénal

S. RAUH, C. DUHEM, F. RIES, M. DICATO, S. LAMY*

Service d'hématologie-cancérologie

*Service d'urologie

Centre Hospitalier de Luxembourg

V. LENS

Service de radiologie

Centre Hospitalier du Luxembourg

Abstract

Spontaneous regression of lung-metastases in kidney cancer (a case report)

A case is reported of a 56-year old woman with renal cell carcinoma

operated and treated adjuvantly for a year with Interferon α . Ten months thereafter the patient had histologically proven a large pulmonary metastatic disease that regressed spontaneously. Duration of the spontaneous remission was 8 months.

La patiente, 53 ans, est adressée au service d'urologie de notre hôpital pour une macrohématurie accompagnée par des douleurs du flanc droit. L'examen clinique à ce moment est sans particularité. Dans ses antécédents, on ne note qu'une appendicectomie en 1964. Un premier bilan de dépistage laisse fortement suspecter un cancer rénal droit. Une néphrectomie droite est effectuée le 19.12.1994. L'examen histologique conclut à un cancer du rein droit, tubulo-papillaire chromophile moyennement différencié. La capsule est restée intacte, la tumeur s'est propagée par endroits à l'intérieur du bassinet. Un curage ganglionnaire hilairaire retrouve une adénopathie atteinte. Le scanner corps entier et la scintigraphie osseuse sont négatifs pour métastases. Le bilan d'évaluation met donc en évidence un stade pT2 N1 M0 R0 G

II. La patiente est adressée au service d'hématologie-cancérologie en janvier 1995 pour évaluation d'un traitement complémentaire et suivi.

Un traitement par Interferon α à raison de 3.000.000 unités 3 fois par semaine est instauré à titre «adjuvant» et poursuivi pendant une durée de 12 mois au total.

Le suivi de la patiente est sans particularité jusqu'en octobre 1996, quand une radiographie du thorax, effectuée lors d'un bilan de réévaluation de routine chez cette patiente parfaitement asymptomatique, met en évidence un élargissement du médiastin, particulièrement des régions hilaires et supra-hilaires droites.

Un scanner mettra en évidence une masse charnue entourant la bronche souche droite, associée à plusieurs adénopathies du médiastin postérieur



Epanchement malin
et masse tumorale

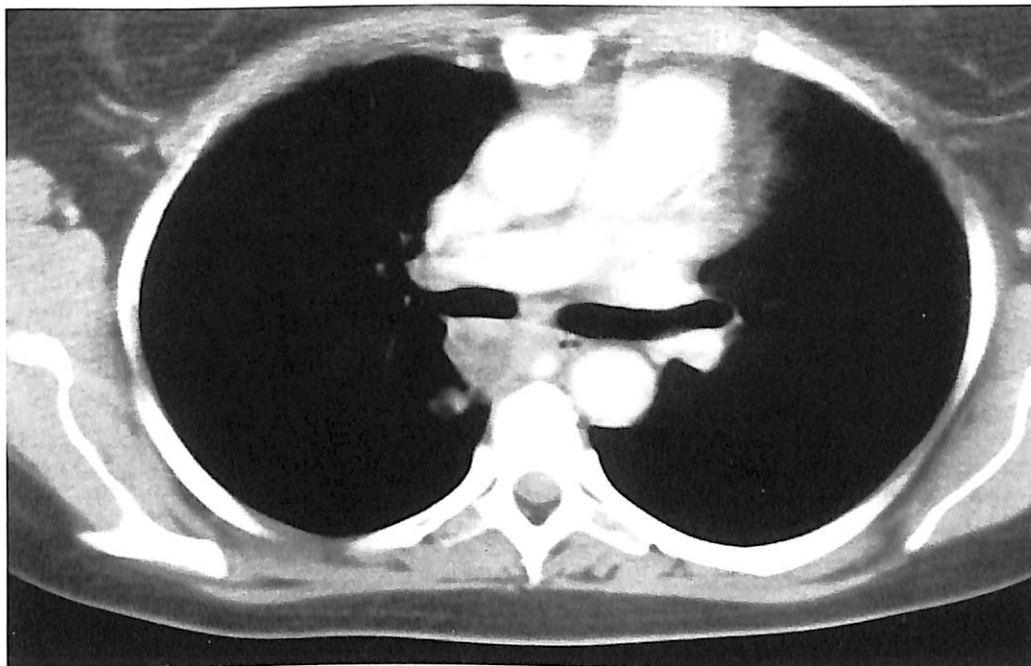
et un épanchement pleural surtout homolatéral. Aucune anomalie n'est notée à l'étage abdominal. La scintigraphie osseuse et le dosage du CEA sont normaux. Une fibroscopie bronchique est effectuée en novembre 1996, et ne retrouve aucune sténose significative au niveau des bronches souches, ni d'obstruction orificielle au niveau des bronches lobaires et segmentaires. Des biopsies transbronchiques au site suspecté de la masse se révèlent non contributives. Il est donc décidé de réaliser une biopsie trans-thoracique sous contrôle scannographique, qui retrouve des cellules d'un adénocarcinome compatibles avec l'origine rénale connue. A ce moment, sept semaines après le scanner initial, on constate une régression importante de la masse charnue et une quasi-disparition de l'épanchement pleural. La masse semble avoir ré-

gressée davantage sur un nouveau contrôle scannographique en janvier 1997, tandis que l'épanchement a complètement disparu.

Aucun traitement n'est donc envisagé. La patiente est revue en juillet 1997 pour un nouveau bilan d'évaluation. Elle est toujours asymptomatique. Le scanner corps entier retrouvera une nouvelle tendance à la progression de la masse charnue hilair droite, avec l'apparition d'une adénopathie centimétrique hilair gauche.

En conclusion, cette patiente a donc bénéficié d'une régression spontanée de métastases d'un cancer du rein apparues 22 mois après le diagnostic initial et 10 mois après l'arrêt de l'Interféron. La durée de la régression est de l'ordre de 8 mois environ.

L'occurrence d'une régression spontanée (r.s.) de métastases est rare,



Régression

mais elle a été décrite pour un grand nombre de cancers (3). Environ 20 cas par an sont publiés au total, le chiffre de régressions réelles est probablement plus grand (2). Parmi elles, les cancers rénaux en fournissent, avec les mélanomes, neuroblastomes et lymphomes, la plus grande partie. On estime à environ 0,3% (avec des rapports variants jusqu'à 7%) la fréquence d'une r.s. dans les cas de cancer rénal primitif ou métastatique (1). La régression a été interprétée comme phénomène immunologique, activant des cytokines et cellules cytotoxiques (NK, etc.). Ainsi, la régression observée après résection du primitif a été interprétée dans ce sens (6, 7). Toujours est-il que, jusqu'à présent, aucune liaison n'a pu être prouvée, ni aucun mécanisme réel découvert (1). L'hypothèse immunologique reste donc pure spéculation (5). Parmi la multitude des cas de r.s. publiés, seule une minorité fournit une preuve histologique. Le caractère métastatique des lésions décrites dans la littérature sur la base d'un bilan radiologique est contesté par certains auteurs (5).

Nous avons décrit ci-dessus un cas de régression spontanée de métastases pulmonaires histologiquement confirmées, sans aucune liaison avec un «traitement» quelconque ni intervention responsable associés.

1. Abubakr Yousif A.; Chou, Ta-Hsu; Redman Bruce G.

Spontaneous remission of renal cell carcinoma: A case report and immunologic correlates

J. Urol. 1994 152(1) pp. 156-157

2. Challis G.B.; Stam H.J.

The spontaneous regression of cancer

Acta Oncol 1990 29 (5) p. 545-550

3. Cole, Warren H.
Spontaneous regression of cancer: The metabolic triumph of the host?
Ann. NY Acad. Sc 1974, 230 pp. 111-141
4. Edwards, Michael J.; Anderson, J.A.; Angel, J.R.; Harty, J.I.
Spontaneous regression of primary and metastatic renal cell carcinoma
J. Urol. 1996 155 (4) pp. 1385
5. Geraads, A.; Carpentier, A.; Plagne R.
La régression spontanée de métastases pulmonaires de cancer rénal est-elle possible?
Rev. Pneumol. Clin. 1993, 49 pp. 233-242
6. Kallmeyer, Jeffrey C.; Ditttrich O.C.
Spontaneous regression of metastases in a case of bilateral renal cell carcinoma
J. Urol. 1992 148 (1) pp. 138-140
7. Martínez-Piñero L.; de la Peña J.; Picazo M.L.; Jiménez León J.; Beneitez M.; Martínez-Piñero J.A.
Spontaneous regression of pulmonary metastases and long-term survival of a patient with metastatic renal cell carcinoma, after immunostimulation with bacillus Calmette-Guérin and extirpation of brain and contralateral lung metastases
Eur. Uro. 1988 15 pp. 146-149

Resultate eines Feldversuches mit der Stellamune Mycolasma*-Vakzine in Luxemburg

JEAN SCHOOS

13, Biirkelterstrooss L-6552 Berdorf

Abstract

Enzootic pneumonia caused by *Mycoplasma hyopneumoniae* is responsible for major economic losses in pig herds worldwide. *M. hyopneumoniae* can also act as a primary agent of swine respiratory disease followed by bacterial or viral infections. Vaccines have been developed to prevent enzootic pneumoniae. In this experiment, an inactivated vaccine against mycoplasma, also sold under the name Stellamune mycoplasma* (Pfizer Animal Health) was used in 2 farms with a known history of *M. hyopneumoniae* infection. The objective of the study was to evaluate the effect of the product on lung lesions caused by *M. hyopneumoniae* and on economic performance of the pigs under field conditions.

Key words:

Luxembourg mycoplasma; pig; pneumonia; vaccination

Zusammenfassung

Der Einsatz von Stellamune Mycoplasma* als Jungtiervakzine im Rahmen eines Feldversuches in zwei geschlossenen Betrieben (unter geschlossenen Betrieben versteht man in der Landwirtschaft in sich abgeschlossene Produktionseinheiten, hier in diesem Fall befinden sich Ferkelproduktion, Aufzucht und Mast auf einem Betrieb bzw. in einer Hand) in Luxemburg wird beschrieben. Die Impfung wird von den Ferkeln gut vertragen. Eine Impfung aller Schweine führt zu einer deutlichen Verbesserung der anatomo-pathologischen Befunde von Lungen im Schlachthof im Vergleich zu anderen ähnlich gelagerten Betrieben. Die erzielten Mastleistungen lassen nach vollzogener Komplettimpfung und einer Auswertung der Mastleistungsdaten im Vorjahresvergleich erheblich bessere Ergebnisse erwarten, wobei Haltungs- und Fütterungsbedingungen weiterhin Einfluß ausüben.

Einleitung

Lungenerkrankungen bei Mast-schweinen, sowohl chronischer als auch akut infektiöser Art, sind die primäre Ursache von Wachstumsstörungen und einer negativen Futterverwertung beim Schwein. Sie führen in letzter Konsequenz zum systematischen Einsatz von Medikamenten. Dieser Einsatz von Medikamenten wirft aber sehr schnell die Frage nach Rückständen in den Lebensmitteln auf. Heutzutage wird in der Tiermedizin, analog zur Humanmedizin, der Einsatz von Impfstoffen, gerade im Bereich der Lungenerkrankungen, bevorzugt. Als einer der Hauptverursacher von Lungenerkrankungen beim Schwein kann man den Erreger der Enzootischen Pneumonie, *Mycoplasma hyopneumoniae* betrachten.

Ätiologie und Pathogenese

M*ycoplasma hyopneumoniae* ist in fast allen Schweinebeständen latent vorhanden. Die weite Verbreitung sowie die erheblichen Schwierigkeiten bei der Isolierung des Erregers in Reinkultur haben die Erforschung, Diagnose und Bekämpfung von *M. hyopneumoniae* sehr erschwert. Die experimentelle Übertragung von *M. hyopneumoniae* gelang bisher nur durch Kontakt von kranken mit empfänglichen Tieren und durch intranasale Verabreichung, nicht jedoch auf parenteralem Wege oder indirekt.

Das Krankheitsbild und die pathomorphologischen Veränderungen werden infolge der Besiedlung der Bronchialschleimhaut durch den Erreger hervorgerufen. Sechs bis zehn Tage nach einer Infektion können histologisch als erste Reaktion peribronchale und perivaskuläre Rundzellansammlungen festgestellt wer-

den. Auf dem Höhepunkt der Infektion, während der dritten und vierten Woche post infectionem, sind die Erreger immunfluoreszenzmikroskopisch, elektronenmikroskopisch und im Abklatschpräparat auf der Bronchialschleimhaut nachweisbar. Histologisch bietet sich dem Betrachter ein Bild einer eitrigen Bronchopneumonie. Vorwiegend sind die kranialen Lungenlappen befallen, die sich im Verlauf der Krankheit hepatisieren, klinisch tritt Husten auf. Die Ausheilung erstreckt sich über mehrere Monate.

Eine Infektion mit *M. hyopneumoniae* kann beim Saugferkel symptomlos verlaufen, jedoch nicht ohne typische morphologische Veränderungen im Bereich der Lunge zu hinterlassen. Oft beobachtet man in den Betrieben eine Komplikation durch Sekundärinfektionen, die die Schwere und den eigentlichen Verlauf der Lungenerkrankung bestimmen. In der Mast stellen die durch *M. hyopneumoniae* hervorgerufenen pathomorphologischen Veränderungen der Lunge ein erhöhtes Infektionsrisiko gegenüber bakteriellen Infektionen dar. Dies ist ein Problem, das bis zur Schlachtung andauert.

Neben der klinischen Diagnose der Enzootischen Pneumonie besteht die Möglichkeit der serologischen Überprüfung. Im Schlachthof kann man meist verfestigte blaurote Spitzen oder ganze solcher Art veränderte kraniale Lungenlappen als pathologisch – anatomischen Befund feststellen. Differenzieren muß man gegenüber von *Haemophilus pleuropneumonia* in ihrer chronischen Form, Schweineinfluenza, Chlamydien-Infektion, Lungenwurmbefall, *Bordetella bronchiseptica* und einer ungenannten Zahl von bakteriellen Lungenerkrankungen verschiedenster Natur.

Material und Methode der Feldprüfung

Der immer stärker werdende Druck der Verbraucher auf die Schweineproduzenten und das Entstehen von immer mehr Markenfleischprogrammen führte im Jahr 1994 dazu, die Möglichkeit der Feldprüfung einer Mycoplasmen-Vakzine auszunutzen und in Luxemburg durchzuführen.

1) Auswahl der Bestände

Zur klinischen Erprobung im Rahmen einer Feldprüfung eines neu entwickelten Impfstoffes (Stellamune Mycoplasma/Pfizer) wurden zwei geschlossene Bestände ausgewählt (unter geschlossenen Betrieben versteht man in der Landwirtschaft in sich abgeschlossene Produktionseinheiten, hier in diesem Fall befinden sich Ferkelproduktion, Aufzucht und Mast auf einem Betrieb bzw. in einer Hand), die im Rahmen des Schweinegesundheitsdienstes (SGD) des Luxemburger Herdbuchverbandes seit mehreren Jahren betreut und deren Zucht- und Mastleistungen durch die „Fédération des Herdbooks“ kontinuierlich erfaßt und kontrolliert wurden. Beide Betriebe waren und sind in einem nationalen Markenfleischprogramm.

Im Bestand 1 befinden sich rund 80 Sauen mit 21,64 (1994/1995) abgesetzten Ferkeln/Sau/Jahr. Es stehen rund 440 Mastplätze in einem außerhalb des eigentlichen Betriebsgeländes befindlichen Gebäude zur Verfügung (Ferkelüberproduktionen werden auf dem freien Markt verkauft). Der Maststall wird kontinuierlich

belegt, wobei eine separate Vormast bis 30 kg vorhanden ist. Der allgemeine sanitäre Status muß als gut bezeichnet werden. Im Mastbereich liegen die Tiere auf Vollspaltböden und haben eine Adlibitum-Fütterung. Die Lüftung erfolgt sowohl statisch als auch über mechanische Abzugseinrichtungen. Eine separate Heizung ist nicht vorhanden.

Im Bestand 2 befinden sich 155 Sauen mit 20,34 (1994/1995) abgesetzten Ferkeln/Sau/Jahr. Es stehen rund 740 Mastplätze in mehreren außerhalb des eigentlichen Betriebsgeländes befindlichen Gebäuden zur Verfügung (Ferkelüberproduktionen werden auf dem freien Markt verkauft). Die Mastställe werden im Rein-Raus-Verfahren belegt, wobei eine separate Vormast bis 30 kg vorhanden ist. Der allgemeine sanitäre Status ist gut. Im Mastbereich liegen die Tiere auf Vollspaltböden und haben eine Adlibitum-Fütterung mit Breifutterautomaten. Die Lüftung erfolgt sowohl statisch als auch über mechanische Abzugseinrichtungen. Eine separate Heizung in Form von Gasheizung ist vorhanden.

2) Zusammensetzung und Impfschema von Stellamune Mycoplasma*

In den Beständen des Feldversuches kamen Versuchsmuster des inaktivierten Mycoplasma hyopneumoniae, Stamm NL 1042 zum Einsatz mit folgender Zusammensetzung pro 2 ml:

- 6000 RU ELISA
- Thiomersal: max. 0,2mg
- Mineralöl - Salzlösung: q.s.p. 2 ml

Tabelle I: ausgewählte Bestände

	Anzahl Sauen	abg. Ferkel/Sau/Jahr	Mastplätze
Betrieb 1:	80	21,64	440
Betrieb 2 :	155	20,34	740

Die Vakzine wurde zur Immunisierung der Ferkel zweimal intramuskulär verabreicht. Entsprechend der Vorregistrierung fand eine erste Impfung zwischen dem 1. und 7. Lebens- tag statt. Die zweite Dosis wurde zum Zeitpunkt des Absetzens injiziert, also in der vierten bis fünften Lebens- woche.

3) Serologischer und anatomo- pathologischer Status der Bestände

Im Oktober 1994 wurden in bei- den Beständen Blutproben bei 20% der produktiven Sauen genommen und auf Influenza und Mycoplasma hyopneumoniae serologisch unter- sucht. In beiden Betrieben fand man keine serologischen Anzeichen einer Influenza-Infektion. In Betrieb 1 wa- ren 46.6 % aller untersuchten Sauen

serologisch positiv bezüglich Myco- plasma hyopneumoniae. 6.6% der Sauen wiesen einen zweifelhaften Titer bezüglich Mycoplasma hyo- pneumoniae aus. In Betrieb 2 hingegen waren 6.6% der Sauen positiv aber 26.6% der Sauen wiesen einen zwei- felhaften Titer bezüglich Myco- plasma hyopneumoniae aus.

Anhand der regelmäßigen und lückenlosen Befunderhebung im Rah- men eines Markenfleischprogramms durch den zuständigen fleischbe- schauenden Tierarzt lagen auch Zah- len bezüglich der Lungenbeanstan- dung im Schlachthof vor. Hier lagen Betrieb 1 und 2 mit rund 25 % bean- standeten Lungen, für das Jahr 1994, im Durchschnitt der Anlieferer aus geschlossenen Beständen (alle Schlachtbefunde wurden von ein und demselben Tierarzt erhoben).

Tabelle II: serologischer Status

	Influenza	Myco.hyo- pneumoniae	M.hy. Zweifel
Betrieb 1:	0%	46,6%	6,6%
Betrieb 2:	0%	6,6%	26,6%

Ergebnisse

1) Verträglichkeit

Da Stellamune Mycoplasma* eine reine Jungtiervakzine ist, wurde diese bei Saugferkeln unter sieben Tagen eingesetzt. Hierbei konnte eine leichte Reaktion anaphylaktischer Art festgestellt werden. Diese verging je- doch relativ kurzfristig und spontan. Bei älteren Ferkeln konnten keine Re- aktionen auf die Impfung festgestellt werden.

2) Ergebnisse aus den Feldversuchen

Betrieb 1 : Die ersten Tiere wurden im Monat Dezember 94 bzw. im Mo- nat Januar 95 geimpft. Der gesamte Mastbestand war im Monat April

durchgeimpft, so daß ab dem Monat Juli 1995 nur Tiere geschlachtet wur- den, die außer mit dem Muttertier kei- nen weiteren Kontakt mit ungeimpf- ten Tieren hatten.

Betrieb 2 : Die ersten Tiere wurden im Monat Dezember 94 geimpft. Be- dingt durch einen technischen Defekt erhielten diese Tiere aber nur 1ml Vakzine. Erst ab Januar 1995 konnte korrekt geimpft werden. Der gesamte Mastbestand war im Monat Mai durchgeimpft, so daß ab dem Monat August 1995 nur Tiere geschlachtet wurden, die außer mit dem Muttertier keinen weiteren Kontakt mit un- geimpften Tieren hatten. Im folgen- den die Zahlen der positiven ana- tomo-pathologischen Befunde im Schlachthof :

Tabelle III: Positive anatomo-pathologische Befunde im Schlachthof während des Feldversuchs

	Jul 95	Aug 95	Sep 95	Okt 95	Nov 95	Dez 95	Jan 96	Mittelwert
Betrieb 1 :	5,5%	41,4%	4,9%	4,6%	2,5%	24,1%	12,7%	13,6%
Betrieb 2 :	30%	27,9%	13,4%	5,0%	3,7%	20,9%	16,0%	16,7%
Andere geschloss. Betriebe:								25,8%
Zukauf-Mastbetriebe:								37,3%

Tabelle IV: Positive anatomo-pathologische Befunde im Schlachthof 1995/1996/1997

	1995	1996	1997
Betrieb 1:	12,9%	15,3%	16,5%
Betrieb 2:	17,6%	13,5%	27,2%
Alle anderen:	39,9%	46,2%	51,7%

Tabelle V: Die Vormastergebnisse für das Jahr 1994 ergaben folgende Werte im Betrieb 2

		Tz.	Fvw.	MdT.	Ver.
1. Trimester	01.01.94 — 30.04.94	418g	1.96	66	2.55%
2. Trimester	01.05.94 — 31.08.94	458g	1.33	62	1.83%
3. Trimester	01.09.94 — 31.12.94	497g	1.86	59	0.27%

Tz.: Tageszunahme Fvw.: Futterverwertung MdT.: Mastdauer / Tag Ver.: Verluste in Prozenten

Tabelle VI: Die Endmastergebnisse für das Jahr 1994 ergaben folgende Werte im Betrieb 2

		Tz.	Fvw.	MdT.	Ver.
1. Trimester	01.01.94 — 30.04.94	673g	3.14	108	0.95%
2. Trimester	01.05.94 — 31.08.94	646g	2.77	110	0.95%
3. Trimester	01.09.94 — 31.12.94	640g	3.27	109	1.36%

Tz.: Tageszunahme Fvw.: Futterverwertung MdT.: Mastdauer / Tag Ver.: Verluste in Prozenten

Tabelle VII: Die Vormastergebnisse für das Jahr 1995
ergaben folgende Werte in Trimester aufgeteilt:

		Tz.	Fvw.	MdT.	Ver.
1. Trimester	1995				
	Betrieb 1	350g	1.84	54	0.89%
	Betrieb 2	408g	1.74	65	0.82%
2. Trimester	1995				
	Betrieb 1	564g	1.79	27	2.89%
	Betrieb 2	411g	1.96	59	0.95%
3. Trimester	1995				
	Betrieb 1	420g	1.96	42	0.67%
	Betrieb 2	469g	1.59	59	1.18%

Tz.: Tageszunahme Fvw.: Futtermverwertung MdT.: Mastdauer / Tag Ver.: Verluste in Prozenten

Tabelle VIII: Die Endmastergebnisse für das Jahr 1995
ergaben folgende Werte in Trimester aufgeteilt:

		Tz.	Fvw.	MdT.	Ver.
1. Trimester	1995				
	Betrieb 1	537g	3.09	138	1.55%
	Betrieb 2	693g	2.52	104	1.37%
2. Trimester	1995				
	Betrieb 1	643g	2.73	112	1.63%
	Betrieb 2	655g	3.07	112	1.10%
3. Trimester	1995				
	Betrieb 1	782g	2.54	103	0.73%
	Betrieb 2	655g	2.90	106	0.91%

Tz.: Tageszunahme Fvw.: Futtermverwertung MdT.: Mastdauer / Tag Ver.: Verluste in Prozenten

Leider liegen keine Zahlen für das Jahr 1994 für den Betrieb 1 vor. Verglichen werden können im Betrieb 1 nur sehr oberflächlich die Zahlen des Jahres 1995. Rein subjektiv betrachtet ist eine deutliche Verbesserung der Resultate im letzten Trimester 95 festzustellen, eine Tendenz, die sich auch im Jahr 1996 fortsetzt.

Zusammenfassend sehen die Zahlen im Jahresdurchschnittsvergleich wie folgt aus:

Tabelle IX: Vormast

		Tz.	Fvw.	MdT.	Ver.
Betrieb 1	1994	/	/	/	/
Betrieb 1	1995	445g	1.86	41	1.48%
Betrieb 1	1996	349g	1.54	54	1.10%
Betrieb 2	1994	439g	1.72	65	2.00%
Betrieb 2	1995	397g	1.76	66	1.23%
Betrieb 2	1996	476g	1.57	54	1.80%
Alle anderen Betriebe	1996	420	1.60	54	1.27%

Tz.: Tageszunahme Fvw.: Futtermverwertung MdT.: Mastdauer / Tag Ver.: Verluste in Prozenten

Tabelle X: Endmast

		Tz.	Fvw.	MdT.	Ver.
Betrieb 1	1994	/	/	/	/
Betrieb 1	1995	654g	2.79	118	1.30%
Betrieb 1	1996	536g	2.87	146	1.2%
Betrieb 2	1994	651g	3.06	109	1.59%
Betrieb 2	1995	700g	2.82	102	1.65%
Betrieb 2	1996	631g	2.96	119	1.36%
Alle anderen Betriebe	1996	622g	2.91	124	1.21%

Tz.: Tageszunahme Fvw.: Futterverwertung MdT.: Mastdauer / Tag Ver.: Verluste in Prozenten

Diskussion

Da Stellamune Mycoplasma* eine reine Jungtiervakzine ist, wurde die Prüfung der Verträglichkeit an Ferkeln durchgeführt. Abgesehen von einigen, ohne Folgen bleibenden Reaktionen von unter sieben Tage alten Ferkeln, konnte eine gute Verträglichkeit festgestellt werden.

Die Wirksamkeit des Impfstoffes Stellamune Mycoplasma* wurde in einem der beiden Bestände anhand der Mastergebnisse eindeutig vor Augen geführt. Die Tageszunahme erhöhte sich, in der Testperiode, um 50g bei einer gleichzeitigen Verbesserung der Futterverwertung und einer Verringerung der Mastdauer um sieben Tage. Die Verluste in der Mast blieben stabil. Auch die ersten Ergebnisse in Betrieb 1 ließen auf ähnlich gute Resultate hoffen. Leider wurden die recht guten Resultate 1996 durch eine PRRS-Epidemie (Porcine reproductive and respiratory syndrome) in Frage gestellt. Zu bemerken ist jedoch hier, daß die Zahlen als unkorrigierte Werte anzusehen sind, da der Einfluß von Haltung und Fütterung nicht im Rahmen dieses Feldversuches korrigiert werden konnte. Die Genetik war aber betriebspezifisch während der gesamten Periode 1994/1995 dieselbe.

Interessanter erscheinen in diesem Zusammenhang die Befunde aus dem Schlachthof, wo die positiven Befunde in beiden Betrieben stark sanken. Sowohl im Verhältnis zu den Vergleichszahlen vorher, als auch im direkten Vergleich mit nicht impfenden geschlossenen Betrieben aus demselben geographischen Einzugsraum ist eine Verbesserung, je nach Betrieb, um 10 % bis 15 % festzustellen.

In die Versuche selbst waren jeweils nur zwei komplette Mastperioden pro Betrieb einbezogen. Man konnte davon ausgehen, daß sich die positive Entwicklung in den Beständen hinsichtlich Mycoplasma hyopneumoniae fortsetzt, dies wurde inzwischen von anderen Betrieben und aus dem benachbarten Ausland indirekt bestätigt. In allen Versuchen wurde immer wieder eine bessere Mastleistung und ein Abnehmen der positiven Schlachthofbefunde festgestellt.

Schlußbemerkung

Die Ergebnisse des 1995/96 durchgeführten Feldversuches waren derart, daß seit dem Sommer 1996 die Impfung der in Luxemburg durch die „Fédération des Herdbooks“ vermarkteten Ferkel gegen Mycoplasma

hyopneumoniae quasi obligatorisch wurde. Betriebe, die diese geimpften Tiere aufstellen, stellen eine deutlich verminderte Lungenerkrankungsrate fest und vermindern so deutlich die Anzahl der therapeutischen Medikamentengaben im Bereich der Lunge. Im benachbarten Ausland zwingen inzwischen die großen Vermarktungsorganisationen ihre Mitglieder zur Impfung gegen Mycoplasma hyopneumoniae.

- * Stellamune Mykoplasma ist ein eingetragenes Markenzeichen von PFIZER

Literatur:

- * Barford.K. et al.;
IPVS proceedings, p189, 1994
- * Baekbo. P. et al.;
IPVS proceedings, p 230, 1996
- * Bilic. et al.;
IPVS proceedings, p 193, 1994
- * Busse. F.W., Böhne.I.;
IPVS proceedings, p 234, 1996
- * Busse.F.W., Handlexikon
der tierärztlichen Praxis,
pp 670k-670o, 1994
- * Heinritzi. K., Radeloff.I.;
SGD/Bayern proceedings,
pp 51-52, 1997
- * Kobisch. M, Blanchard.B.,
Potier, MF.; Vet. Res. 24;
pp 67-77, 1993
- * Koh. H.B. et al.;
IPVS proceedings, p 240, 1996
- * Munoz. A. et al.;
IPVS proceedings, p 229, 1996
- * Schoos. J.;
SGD/Bayern proceedings,
pp 53-56, 1997
- * Sheldrake en Romalis;
Aust. vet. Journal, 69,
pp 255-258, 1992
- * Stark. K.D.C. et al.;
Vet. Rec. Dec 5, pp 532-535, 1992
- * Straw. B.E. et al.;
JAVMA, vol.195, No.12,
pp 1702-1706, 1989
- * Straw. B.E. et al.;
Preventive Veterinary Medicine, 9,
pp 287-294, 1990
- * Straw B.E.;
Veterinary medecine,
pp 78-85, Jan.1992

Der Verfasser bedankt sich bei den an dem Feldversuch beteiligten landwirtschaftlichen Genossenschaften und Betrieben.

La menace d'accouchement prématuré: aspects récents de la prise en charge.

**DR. JEAN PAUL WERTZ, DR. MARTINE FRISING,
DR. JACQUES ARENDT.**

Service de gynécologie obstétrique (Maternité), Centre Hospitalier de Luxembourg

Abstract

Preterm labor prevention: new aspects for management.

Genital inflammation may play a major role in the pathogenesis of preterm labor. Screening and early treatment of subclinical genital tract infections (bacterial vaginosis, heavy group B streptococci colonization, primary genital HSV infection and other silent intra-uterine infections) seem to offer promise for the prevention of preterm labor.

New factors have been studied in order to appreciate their benefit in the evaluation of the risk of preterm labor.

None of these biologic markers (fetal-fibronectin, maternal interleukin-6, vaginal pH measuring) have enough sensitivity to permit efficient screening. Home uterine activity monitoring seems to be interesting for early identification of women with increased risk of preterm delivery, but can't be used on a large scale because of its costs.

New tocolytic agents are investigated in order to protect from an adverse outcome. Atosiban exhibits more oxytocin selective and antagonistic activity without side-effects, and nimesulide seems to have a lack of effects on fetal functions.

La menace d'accouchement prématuré (MAP) se définit classiquement comme suit: présence de contractions utérines régulières après 20 semaines et avant 37 semaines d'aménorrhée (SA), séparées entre elles d'au moins 5 à 8 minutes et accompagnées d'une modification progressive du col, d'une dilatation d'au moins 2 cm, ou d'un effacement d'au moins 80%.

Les naissances prématurées continuent d'être la cause la plus importante de morbidité et de mortalité néonatales. Il est important d'améliorer la prise en charge de la MAP dans sa prévention, son diagnostic précoce, et son traitement par de nouvelles thérapeutiques ⁽¹⁾

La prévention de la MAP: dépistage et traitement des infections génitales.

Durant ces 20 dernières années, on a reconnu le rôle majeur de l'infection – inflammation dans le déclenchement des MAP et l'on estime à présent que seulement 4% auraient une cause idiopathique ^(2,3).

Les efforts de prévention se concentrent depuis plusieurs années sur l'éradication d'agents infectieux comme le *neisseria gonorrhoeae*, le *chlamydia trachomatis* et les bactériuries asymptomatiques (y compris celles à streptocoques du groupe B) ^(3,4).

Plus récemment, on a découvert le rôle majeur d'autres infections *subcliniques*: la colonisation génitale à streptocoques du groupe B, les vaginoses bactériennes, les infections intra-utérines silencieuses, l'infection au virus herpès simplex.

1. La colonisation génitale à streptocoques du groupe B. ⁽⁵⁾

Le streptocoque du groupe B est un agent bien connu de chorioamnionite, de septicémie néonatale, et d'endométrite du post-partum. La prévalence de la colonisation est de 15 à 20% chez les femmes enceintes. Récemment il a été incriminé dans l'augmentation du risque de MAP.

Ainsi, une colonisation importante entre 23 et 26 SA est associée à un risque significativement majoré de naissance prématurée (7,1% des cas).

Par contre, une colonisation légère durant cette même période n'augmente pas le risque de prématurité, le risque est identique à celui des femmes enceintes qui ont une culture négative (4,7% vs 4,6%). A noter que la colonisation entre 23 et 26 SA ne prédit pas la colonisation à l'accouchement et ne permet donc pas d'identifier les femmes dont les enfants risquent une infection néonatale. Regan et coll. ont constaté que l'administration d'antibiotiques aux femmes qui ont une colonisation importante permet de diminuer le taux des naissances prématurées. Le dépistage et le traitement ne devraient donc pas seulement s'effectuer en fin de grossesse comme cela a été recommandé jusqu'à présent aux USA ⁽⁶⁾, mais aussi vers le milieu de la grossesse.

2. Les vaginoses bactériennes. ^(6,7,8,9,10,11)

Elles sont caractérisées par des pertes vaginales accrues sans signe clinique d'inflammation, sans leucocytes et en l'absence de levures ou de parasites. Il s'agit d'une altération de la flore vaginale physiologique, les lactobacilles étant remplacés par des *gardnerella vaginalis* et divers anaérobies. Ces infections sont souvent associées aux infections à *mycoplasma hominis* et *ureaplasma urealyticum*.

En présence d'une leucorrhée homogène grisâtre, le diagnostic repose donc sur un pH vaginal supérieur à 4,5, la présence de «clue cells» et un test au KOH positif. La prévalence chez la femme enceinte est de 15 à 30%.

Ces dernières années, de nombreuses études ont mis en évidence le rôle péjoratif d'une flore pathologique dans la survenue de la MAP:

- dans une population de femmes à risque, la présence d'une vaginose bactérienne signifie un risque accru de prématurité (35% vs 18% dans l'étude de Faber; 18,8% vs 9,7% dans l'étude de McGregor qui souligne aussi le risque encore augmenté par la présence d'une trichomonase).
- dans une population non sélectionnée, la forte prévalence d'une flore vaginale pathologique (15 à 30% des femmes enceintes) suggère que celle-ci n'a aucune valeur pronostique en terme d'accouchement prématuré.

Le traitement antibiotique per os des vaginoses des femmes à risque de MAP a permis de réduire significativement le taux des naissances prématurées: de 36% à 26% dans l'étude de Hauth, de 18,8% à 9,8% dans celle de McGregor, qui obtient une réduction de 6,3% à 3,1% en cas de MAP avérée.

En ce qui concerne les populations à faible risque, il n'existe pas à ce jour d'études ayant montré l'utilité du traitement de ces infections. En conclusion, il ne faudrait dépister et traiter que les patientes à risque de faire un accouchement prématuré.

3. Les infections intra-utérines silencieuses.

Le diagnostic repose sur une culture positive du placenta ou du liquide amniotique ou encore sur la présence d'une chorioamniotite histologique. Il

s'agit d'une invasion microbienne du liquide amniotique et/ou du placenta, en l'absence d'une amniotite clinique (température maternelle > 38°C, leucocytose > 15000/mm³, utérus sensible à la palpation, liquide amniotique malodorant et tachycardie fœtale) (12,13,17).

Une chorioamniotite histologique a été retrouvée dans 58 à 88% des MAP ne répondant pas à la tocolyse. Une invasion microbienne de la cavité amniotique a été rapportée dans 4 à 38% des accouchements prématurés avec membranes intactes (13,14).

De nombreuses études ont montré une association entre les infections intra-utérines et la MAP. Ainsi par exemple, Guzik et Winn (15) ont constaté qu'en l'absence de rupture prématurée de la poche des eaux, le taux des naissances prématurées est significativement plus important en présence d'une chorioamniotite histologique que dans le cas contraire (11,9% vs 5,4%).

En cas de MAP avec des *membranes intactes*, l'administration d'antibiotiques donne les résultats suivants:

- en l'absence de démonstration d'une infection intra-utérine, l'antibiothérapie orale, sans administration concomitante de tocolytiques ou de corticostéroïdes, ne permet pas de prolonger significativement la gestation par rapport au groupe placebo (16).
- en cas de suspicion d'une infection intra-utérine silencieuse basée sur des frottis vaginaux et/ou cervicaux, l'antibiothérapie parentérale donne les résultats suivants:

* à l'examen histologique des placentas, on retrouve la même fréquence de remaniements inflammatoires que dans le groupe traité localement (lavements vaginaux) (17).

- * la durée de gestation n'a pas été augmentée par rapport au groupe traité localement.

Ces études montrent donc que l'administration d'antibiotiques ne permet pas de prolonger la durée de gestation en cas de MAP avec membranes intactes, même s'il y a des arguments en faveur d'une infection intra-utérine silencieuse concomitante. Cox et coll. ⁽¹⁶⁾ donnent l'explication suivante: il serait inutile de tuer les microbes, alors que le processus infectieux a déjà déclenché la cascade du travail. Les micro-organismes activeraient des réponses inflammatoires maternelles ou fœtales, responsables d'une production de prostaglandines par l'intermédiaire de certaines cytokines (IL-1B, IL-6, TNF). Or on connaît le rôle des prostaglandines dans la genèse du travail.

Il en serait autrement pour la MAP compliquée par une *rupture prématurée de la poche* des eaux. Dans ces conditions, l'administration d'antibiotiques par voie parentérale permettrait de prolonger la durée de gestation de plus de sept jours dans les meilleurs cas, selon Ch. Egarter et P. Husslein ⁽¹⁷⁾.

4. L'infection à virus herpès simplex. ⁽¹⁹⁾

Selon Brown et coll., le portage génital (même asymptomatique) du HSV au début du travail prématuré est associé à un risque accru d'accouchement prématuré lorsqu'il s'agit d'une primo-infection en fin de grossesse (accouchement à 33 SA en moyenne). Toujours selon le même auteur, la présence du HSV au niveau du col utérin est corrélée avec une primo-infection et donc avec une incidence majorée de naissances prématurées.

Par contre, l'herpès génital récurrent n'est pas associé à un taux majoré de prématurité.

Le diagnostic précoce de la menace d'accouchement prématuré.

Si la prévention de la MAP n'est pas toujours possible, il est important de la reconnaître tôt pour permettre une tocolyse précoce, une maturation pulmonaire fœtale, et peut-être un transfert «in utero».

Jusqu'à présent, on a essayé d'identifier les MAP en surveillant les femmes enceintes à risque sur la base de l'anamnèse (histoire obstétricale, facteurs socio-économiques) et sur la base des données cliniques de la grossesse en cours (saignements vaginaux, contractions symptomatiques). Mais un tel système d'évaluation du risque manque de sensibilité, n'identifiant qu'à peu près 20% des femmes qui auront un accouchement prématuré (20): 80% des MAP se présentent actuellement à un stade avancé de dilatation cervicale ⁽²³⁾.

C'est pourquoi certains auteurs ont examiné l'utilité de quelques examens paracliniques dans le diagnostic précoce des MAP: les marqueurs biologiques et la tocodynamométrie à domicile.

1. Les marqueurs biologiques de la MAP.

- a) le pH vaginal ⁽⁹⁾
 - dans une population non sélectionnée de femmes enceintes, la mesure du pH vaginal n'a aucune valeur pronostique.
 - chez les femmes à risque de faire un accouchement prématuré, et plus particulièrement chez les femmes présentant une MAP, Viehweg et coll. ont montré qu'un pH > 4,5 à la 30^e SA est associé significativement à un taux majoré de naissances prématurées.

Les auteurs recommandent des contrôles du pH vaginal uniquement chez les femmes à risque et ce jusqu'à la 30^e SA. Le faible coût de ce test compense sa valeur pronostique limitée: VPP de 25% en cas de grossesse à risque, VPP de 58% en cas de MAP.

b) la fibronectine foetale (21,22)

Elle est un composant de la matrice extracellulaire foetale. Elle est relarguée dans les sécrétions cervico-vaginales lors des altérations de l'interface chorio-déciduale qui précèdent l'accouchement. Elle est mise en évidence grâce à un test ELISA dans les sécrétions cervico-vaginales.

Plusieurs auteurs ont essayé de répondre à la question de savoir si la fibronectine est un marqueur utile en pratique pour identifier les femmes à risque de MAP:

- G. Faron et coll. ont montré que dans une population à *bas risque*, une recherche de fibronectine foetale entre 24 et 33 SA n'est pas utile pour dépister une MAP débutante, puisque la sensibilité de ce test est faible (27%) et non supérieure à celle des marqueurs cliniques de la MAP.
- Peaceman et coll. ont montré que chez des patientes *présentant une MAP*, la présence de fibronectine est associée à un risque majoré d'accouchement dans les 14 jours, avec une sensibilité de l'examen de 90%. L'avantage de ce test serait également sa bonne valeur prédictive négative, respectivement de 99,5%, 99,2% et 84,5% pour un accouchement dans les 7 jours, avant 14 jours et avant 37 semaines.

c) l'interleukine-6 (13)

C'est un médiateur spécifique de l'inflammation, appelé aussi cyto-

kine. Elle est impliquée dans la propagation de la réponse inflammatoire locale qui aboutit à la production de prostaglandines. Ainsi l'interleukine-6 joue un rôle dans le déclenchement du travail. Par ailleurs, on a montré qu'un taux élevé dans le liquide amniotique est un marqueur très sensible et précoce d'une infection intra-utérine chez les patientes présentant une MAP.

On ne peut guère envisager une amniocentèse chez des patientes avec MAP, aussi Greig et coll. ont essayé de savoir si le dosage de l'interleukine-6 dans le sang maternel est utile en clinique pour diagnostiquer une infection intra-utérine asymptomatique. Ils ont trouvé les résultats suivants:

- les taux moyens sont plus élevés si la MAP se termine par une naissance 9,3 pg/ml [2,1-102] contre 1,9 pg/ml [0-7,7] quand la tocolyse va se montrer efficace (P = 0,001).
- les taux sont encore plus importants en cas d'accouchement avec chorioamniotite histologique 15,9 pg/ml contre 4,6 pg/ml en l'absence d'infection (P = 0,006).
- à terme: les taux moyens sont plus élevés chez les femmes en travail 4,7 pg/ml [1,0-79,0] par rapport à celles où le travail n'a pas encore débuté 2,2 pg/ml [0,1-37,8] (P = 0,001).

Comparée à la valeur diagnostique d'autres marqueurs classiques de l'infection, à savoir la CRP et la leucocytose maternelle, celle de l'interleukine-6 est nettement supérieure pour identifier les chorioamniotites histologiques en cas de MAP: sensibilité comparable, mais spécificité supérieure.

En conclusion le dosage dans le sang maternel pourrait être un test non

invasif pour identifier les MAP (associées à une chorioamniotite histologique) susceptibles de bénéficier d'une antibiothérapie.

2. Le monitoring des contractions utérines à domicile.

Au cas par cas, la tocodynamométrie à domicile détecte les MAP très précocement à un stade où les symptômes subjectifs sont absents et quand la dilatation cervicale n'est pas encore majeure. Ceci pourrait permettre une meilleure efficacité du traitement tocolytique (23).

Utilisé sur une *grande échelle*, cet examen a peu d'impact sur la réduction du taux de prématurité, comme l'ont constaté Kemp et coll. (24)

- si on limitait le monitoring à domicile au groupe de femmes qui ont un antécédent d'accouchement prématuré, uniquement 4,4% des accouchements prématurés seraient monitorés, sans que cet examen soit nécessairement bénéfique.
- au contraire, si on définissait par des critères extrêmement larges le groupe à monitorer, celui-ci comprendrait 80% des femmes qui feront un accouchement prématuré, mais 20% seulement de ce groupe auraient un bénéfice potentiel par tocolyse précoce. En effet la majorité des accouchements prématurés sont précipités par des causes incompatibles avec le prolongement de la grossesse. En conséquence, si on appliquait des indications larges, un pourcentage important des grossesses serait monitorisé avec un coût important et peu de bénéfice clinique.

Perspectives de traitement

Actuellement plusieurs médicaments utéro-sélectifs sont à l'étude (les antagonistes de l'ocytocine et les inhibiteurs sélectifs de la

cyclooxygénase de type 2), et permettraient ainsi d'éviter les effets secondaires maternels et fœtaux des tocolytiques classiques.

1. Les antagonistes de l'ocytocine.

Zeeman et coll. ont fait une revue de la littérature pour rassembler les connaissances actuelles sur l'ocytocine et ses récepteurs (25).

Le niveau d'activité utérine est le résultat d'un équilibre entre l'ocytocine et ses récepteurs. L'ocytocine est synthétisée dans l'hypophyse et semble également être produite localement au niveau du placenta, du fœtus et de l'amnios. Cette production locale est en nette augmentation au début du travail. La densité des récepteurs à l'ocytocine au niveau de l'utérus est également maximale au moment du travail, ce qui explique une sensibilité très grande à cette hormone en fin de grossesse.

Par des mécanismes auto- et paracrines dans l'unité foeto-placentaire, l'ocytocine jouerait un double rôle dans l'initiation du travail: elle stimule directement les contractions utérines par un mécanisme intracellulaire et indirectement en augmentant la production de prostaglandines par la déciduale et l'amnios.

Le blocage de ses récepteurs par un antagoniste spécifique de l'ocytocine devrait inhiber un travail prématuré. Un de ces antagonistes, l'atosiban, a été administré à des femmes présentant des contractions utérines prématurées lors d'une étude randomisée en double-aveugle:

- par rapport au placebo, l'atosiban diminue significativement la fréquence des contractions, mais sans effet tocolytique avant 28 SA.
- en tant qu'antagoniste compétitif, l'atosiban a un effet réversible sur l'activité utérine: après sa dispari-

OXYGERON

ACTIVATEUR CÉRÉBRAL

MÉMOIRE Mémoire

Mémoire

MÉMOIRE

MÉMOIRE

Mémoire

MÉMOIRE

MÉMOIRE

*Will-Pharma
luxembourg*

35 rue d'Anvers
L - 1130 Luxembourg

Composition: 20 mg de vincamine à libération prolongée par capsule. Indications: Traitement et adjuvant de la rééducation dans les états subaigus, intermittents et chroniques de l'hypoxie cérébrale: formes localisées s'accompagnant de signes essentiellement neurologiques; en ORL. Contre-indications: accidents cérébraux d'origine vasculaire au stade aigu; tumeurs intracrâniennes; augmentation de la pression intracrânienne; syndromes convulsifs; grossesse. Effets secondaires: Rarissimes cas de nausées et de rougeurs de la face. Précautions: Ne pas croquer les microgranules. Délivrance: sur prescription médicale.

INFORMATION SCIENTIFIQUE

COMPOSITION, FORMES, VOIE D'ADMINISTRATION ET CONDITIONNEMENT:

1. Crème vaginale, en tube de 20 g avec 3 applicateurs à usage unique: une dose de 5 g de crème contient: Butoconazole nitrate 100 mg. 2. Ovules vaginaux, en emballage de 3 ovules sous blister: un ovule contient: Butoconazole nitrate

100 mg. **INDICATIONS:** traitement local des mycoses vulvo-vaginales. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI:**

• Introduire profondément dans le vagin, de préférence en position couchée, un ovule ou le contenu d'un applicateur de crème, chaque soir, pendant trois jours consécutifs. • En cas de mycose rebelle, une seconde période de trois jours de traitement peut être envisagée. Un traitement de six jours est également recommandé chez une femme enceinte (deuxième et troisième trimestres). • Si nécessaire, on peut appliquer un peu de crème sur la région vulvaire. • Le traitement ne doit pas être interrompu en cas de survenue des règles. • En cas de grossesse, l'application se fera pendant les deuxième ou troisième trimestre, pendant six jours. On avertira la patiente de ne pas forcer lors de l'introduction de l'applicateur de crème dans le vagin.

CONTRE-INDICATIONS: hypersensibilité à l'un des composants de la préparation. **EFFETS INDÉSIRABLES:** de rares manifestations d'intolérance locale peuvent se manifester: gonflement local, sensations de brûlure ou d'exacerbation du prurit. Aucun effet systémique n'a été rapporté en relation avec le traitement par GYNO-MYK.

DÉLIVRANCE: Sur prescription médicale. **DERNIÈRE MISE À JOUR DE LA NOTICE:** 18.03.1994.

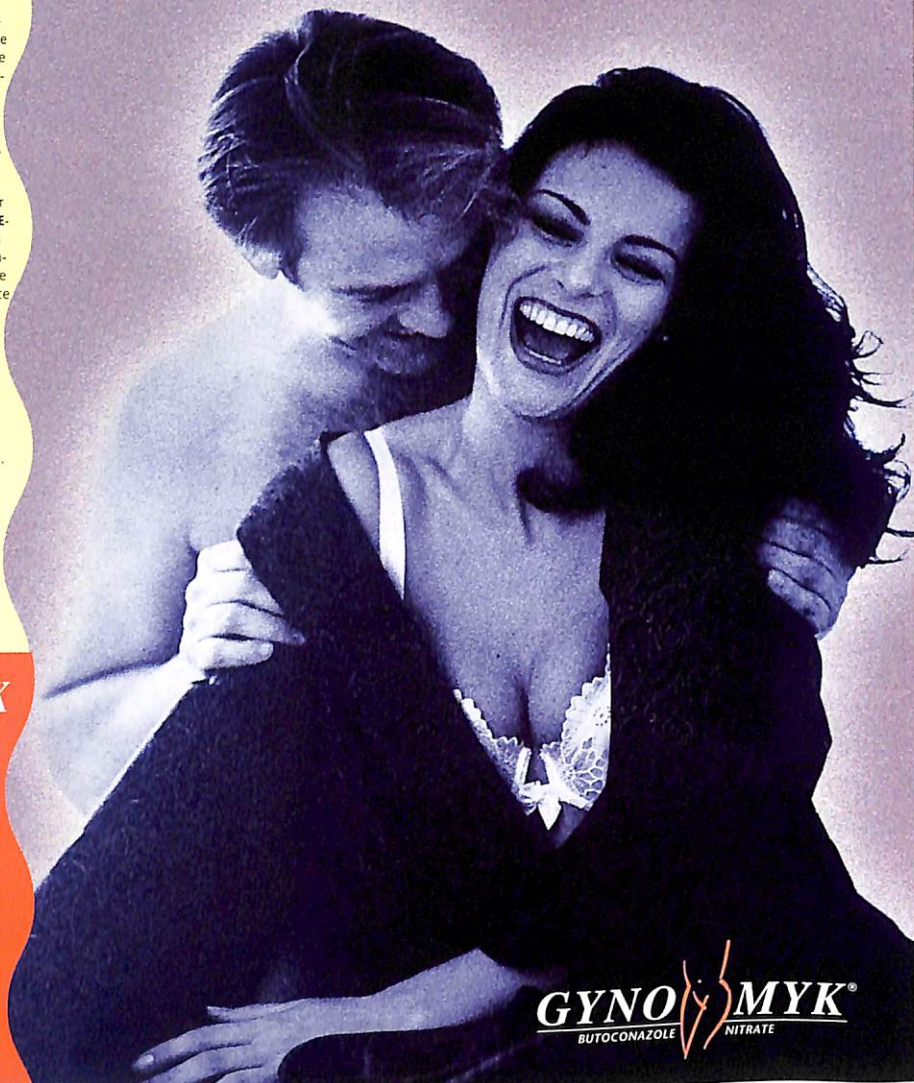
*Will-Pharma
luxembourg*

35 rue d'Anvers
L - 1130 Luxembourg

...GYNO-MYK

ne laisse aucune
chance aux
candidoses
vaginales

*Quand l'intimité
de votre patiente
est en jeu...*



GYNO-MYK®
BUTOCONAZOLE NITRATE

tion, les tissus recouvrent complètement leur sensibilité à l'ocytocine.

- il n'y aurait qu'un transfert minime au travers du placenta et on n'a trouvé que des effets secondaires mineurs chez la mère.

2. Les AINS sélectifs de la COX-2.

Sawdy et coll. (26) estiment qu'ils peuvent constituer un traitement efficace. L'indométacine est un inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygénase (COX), c.à d. il inhibe l'isoforme COX-I qui est la forme constitutionnelle et l'isoforme COX-2 qui est la forme inductible liée à l'inflammation. Or la synthèse constitutionnelle des prostaglandines fœtales est probablement médiée par la COX-I, alors que la COX-2 est induite dans les membranes fœtales lors du travail.

Un AINS sélectif de l'enzyme COX-2 aurait ainsi l'efficacité tocolytique de l'indométacine sans engendrer les effets secondaires de celle-ci, à savoir la constriction du canal artériel chez le fœtus. Le *nimésulide* est un AINS cent fois plus sélectif pour la COX-2 que pour la COX-I.

Conclusion

Une meilleure prévention des MAP passe à l'heure actuelle par le dépistage et le traitement de certaines infections génitales subcliniques comme la colonisation génitale importante à streptocoques du groupe B, les vaginoses bactériennes, la primo-infection génitale par le HSV et d'autres infections intra-utérines silencieuses.

Un diagnostic précoce de la MAP est également primordial, mais aucun des marqueurs biologiques étudiés (pH vaginal, fibronectine fœtale, interleukine-6 maternelle) ne permet un dépistage avec une sensibilité suffisante. Quant à la tocodynamométrie à

domicile, son rapport coût/bénéfice lui enlève toute utilité pratique.

En ce qui concerne le traitement, de nouveaux tocolytiques plus utéro-sélectifs sont à l'étude. L'atosiban (antagoniste compétitif de l'ocytocine) semble efficace et dépourvu d'effets secondaires. Le nimésulide (AINS sélectif de la COX-2) aurait moins d'effets délétères sur le fœtus, mais est toujours au stade de l'expérimentation préclinique.

Bibliographie - Littérature

- 1 M.J. Keirse et al.: New perspectives for the effective treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:618-628
- 2 L. Lettieri et al.: Does «idiopathic» preterm labor resulting in preterm birth exist? Am J Obstet Gynecol 1993; 1168: 1480- 1485
- 3 R.S.Gibbs and D.A. Eschenbach: Use of antibiotics to prevent preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 375-380
- 4 Chauveau et coll.: Infections urinaires au cours de la grossesse. La Revue du Patricien 1997; 47: 1933-1936
- 5 J.A. Regan et al.: Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1354-1360
- 6 B. Stray-Pedersen: Is screening for genital infections in pregnancy necessary? Acta Obstet Gynecol Scand 1997; Suppl 164: 76: 116-120
- 7 W. Chaim et al.: The relationship between bacterial vaginosis and preterm birth. A review. Arch Gynecol Obstet 1997; 259: 51-58
- 8 J.A. McGregor et al.: Prevention of mature birth by screening and

- treatment for common genital tract infections: Results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 157-167
- 9 B. Viehweg u.a.: Der Nutzen vaginaler pH-Messungen für die Erkennung potentieller Frühgeburten. *Zentralbl Gynäkol* 1997; 119 suppl: 33-37
 - 10 R. Faber u.a.: Multivariante Analyse zur Bedeutung vaginaler Keimbesiedlung für das Auftreten einer Frühgeburt bei verschiedenen Risikokollektiven. *Zentralbl Gynäkol* 1997; 119 suppl: 28-32
 - 11 J.C. Hauth et al.: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732-1736
 - 12 R.B. Kudsın et al.: Ureaplasma urealyticum infection of the placenta in pregnancies that ended prematurely. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 122-127
 - 13 P.C. Greig et al.: Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 465-469
 - 14 G. Rizzo et al.: Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 812-817
 - 15 D.S. Guzick, K. Winn: The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 11-16
 - 16 S.M. Cox et al.: Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 206-210
 - 17 M. Winkler et al.: Zur Häufigkeit entzündlicher Plazentaveränderungen bei drohender Frühgeburt mit ohne antibiotische Zusatztherapie. *Zentralbl Gynäkol* 1997; 119: 54-59
 - 18 C. Egarter, P. Husslein: Frühgeburtslichkeit und intra-uterine Infektion. *Geburtsh u Frauenheilk* 1996; 56: M 138-M 140
 - 19 Z.A. Brown et al.: Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor: relationship to preterm labor. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 483-488
 - 20 B.M. Mercer et al.: The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1885-1895
 - 21 G. Faron et al.: A single cervical fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators? *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 697-701
 - 22 A.M. Peaceman et al.: Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 13-18
 - 23 R.J. Wapner et al.: A randomized multicenter trial assessing a home uterine activity monitoring device used in the absence of daily nursing contact. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1026-1034
 - 24 A. Kempe et al.: Home uterine activity monitoring in the prevention of very low birth weight. *Public Health Reports* 1997; 112: 433-439
 - 25 G.G. Zeeman et al.: Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 873-883
 - 26 R. Sawdy et al.: Use of a cyclooxygenase type-2-selective non-steroidal antiinflammatory agent to prevent preterm delivery. *The Lancet* 1997; 350: 265-266

Les activités de la Société des Sciences Médicales en 1997

Plutôt que de donner, comme dans le passé, un simple compte rendu de l'assemblée générale je préfère dresser un bilan des activités, d'autant plus que l'année académique 1997-98 s'est déjà terminée et qu'elle a été particulièrement fructueuse et riche en événements.

Le plus marquant est certainement le fait qu'après de longues années nous avons enfin de nouveau un confrère à la tête du Ministère de la Santé. La Société des sciences médicales a été parmi les premières à le féliciter (le texte de notre lettre est joint en annexe au présent bilan).

Georges Wohlfart a reçu en audience notre conseil d'administration le 18 juin 1998 et a pris connaissance avec beaucoup d'intérêt de nos activités, projets et ... problèmes. Il s'est engagé à nous aider à trouver un siège pour installer notre secrétariat d'où seront gérées nos multiples activités mensuelles, le courrier aux membres et les nouveaux projets d'envergure internationale.

J'ai aussi eu l'occasion de m'entretenir avec Madame Erna Hennicot-Schoepges, ministre de tutelle de l'Institut grand-ducal, qui, à cet effet nous verse, tout comme le ministre de la Santé, un subside annuel. Au nom de notre société je tiens d'ailleurs à exprimer nos remerciements chaleureux aux deux ministères, tout en espérant que notre collaboration

restera aussi fructueuse et en osant anticiper une demande d'augmenter nos subventions étant donné que nos activités internationales ne cessent d'accroître!

Notre société se félicite également de l'excellente collaboration avec le Centre universitaire, le «Séminaire d'histoire des sciences et de la médecine» ainsi qu'avec les autres sections de l'Institut grand-ducal. L'organisation du symposium sur le médecin autrichien d'origine luxembourgeoise, H.J.N. Crantz, qui a été réalisée ensemble avec les responsables de la Bibliothèque nationale en décembre 1997, est un des fruits de collaboration interdisciplinaire. Le bilan en sera présenté dans un numéro spécial qui paraîtra fin 1998.

Il me tient à coeur de relever l'engagement de Georges Theves, vice-président de la société, et de Marc Bruck, tous deux coresponsables de l'édition du Bulletin de la Société des sciences médicales qui est édité sous la direction rédactionnelle de Mario Dicato. En avril (1998) Georges Theves a présenté une conférence publique au Centre universitaire portant sur le sujet «D'Déieren als Heilmittel», en mai 1998 Marc Bruck a présenté une conférence remarquée dans le cadre de «Vivre u Moyen Age: Luxembourg, Metz et Trèves» au Musée d'histoire de la Ville de Luxembourg – deux exemples parmi d'autres permettant d'illustrer les nombreuses

collaborations avec d'autres institutions scientifiques luxembourgeoises.

Je tiens également a relever ici le dynamisme des médecins de la Clinique Ste-Élisabeth qui ont organisés plusieurs conférences en collaboration avec notre société et qui ont su attirer une audience nombreuse et intéressée.

De même, et comme chaque année, la traditionnelle journée de Société de pédiatrie qui s'est tenue à Mondorf, a été un grand succès dont le mérite revient essentiellement au dynamique collègue Camille Conter. A l'occasion de la 20e année de ma présidence et de notre collaboration avec la Société de pédiatrie nous espérons pouvoir donner un cachet spécial à la prochaine Journée pédiatrique.

L'année académique s'est terminée avec une conférence sur les sangsues, un «remède ancestral revu à la lumière du progrès thérapeutique» (en l'occurrence la mise sur le marché de la première hirudine issue des biotechnologies). Cette conférence était

le fruit de la collaboration de trois membres du bureau de notre société Mario Dicato, Nic Calteux (dont la présentation a été faite par son assistante docteur Leray) et Marc Bruck.

Le moment est donc propice pour féliciter les autres membres du bureau leur disponibilité et de remercier Metty Schroeder, notre secrétaire général et trésorier de avec lequel j'ai eu de nombreux contacts et qui veille avec beaucoup de doigté sur notre budget.

En ce qui concerne les projets d'avenir, retenons pour 1998 la publication d'autres bulletins, et pour septembre 1999, l'organisation du congrès de l'ALASS (Association latine pour l'analyse des systèmes de santé) ensemble avec l'Entente des Hôpitaux. Nous sommes également fiers d'avoir été élus comme membres de la «Fédération Européenne des Académies de Médecine» aux projets de laquelle nous comptons participer de façon active et assidue.

H. Metz
président

SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND - DUCHÉ DE LUXEMBOURG

SECTION MÉDICALE DE
L'INSTITUT GRAND-DUCAL

Luxembourg, le 29 janvier 1998

Monsieur le Ministre et cher confrère,

Au nom du conseil d'administration de la Société des Sciences Médicales, qui avec ses 973 membres constitue la plus large section de l'Institut Grand-ducal, je vous adresse nos félicitations les plus sincères et vous offre la collaboration franche de notre société.

Nous sommes ravis d'avoir de nouveau un médecin à la tête d'un ministère confronté à des problèmes et des défis sans pareil.

Nous exprimons notre pleine confiance au nouveau ministre en lui souhaitant beaucoup de succès dans les tâches difficiles auxquelles il est confronté.

Nous comptons aussi sur l'appui du ministre de la Santé qui, ensemble avec le ministre de la Recherche et de la Formation professionnelle, partage la tutelle de notre société qui est en train de s'engager afin d'établir des standards de qualité au niveau de la formation continue des spécialistes et qui travaille dans ce sens en étroite collaboration avec la Société Scientifique Luxembourgeoise de Médecine Générale.

Dès à présent nous sollicitons une entrevue dans les meilleurs délais pour vous exposer notre programme.

Tout en vous réitérant nos vœux de réussite les plus sincères, je vous prie de croire, Monsieur le Ministre et cher confrère, à l'expression de mes sentiments les plus amicaux.

Henri Metz
président



DOCTEUR GUY MANDRES

(1938-1998)

C'est avec grande désolation et profonde tristesse que j'ai appris le décès inopiné de mon ami de longue date Guy Mandres.

A la clinique Ste-Thérèse, ensemble avec tous les autres médecins, nous avons pu apprécier les qualités de ce chirurgien dynamique, qui en 1971 a été reçu à bras ouverts dans la plus grande clinique privée, à laquelle il est resté fidèle pendant toute sa carrière remarquable. Il s'est très vite imposé par ses qualités humaines et professionnelles. En tant que membre-fondateur du groupe chirurgical, il fut un promoteur dynamique de la médecine de groupe. Dans les expertises que j'ai faites avec lui, il m'a impressionné par son bon sens, son jugement sain et serein ainsi que son esprit d'équité et de justice.

Au lit du malade ce fut l'homme tranquille qui savait rassurer le patient par son charisme inné.

Dans ses heures de loisirs, Guy fut un joyeux compagnon qui gardait un esprit de carabin tant apprécié par ses camarades de promotion.

De 1974 à 1992 il fut membre du conseil d'administration de l'AMMD,

fort apprécié en sa qualité de trésorier et de modérateur dans les actions syndicales. Nous avons milité ensemble avec succès pour l'acceptation d'un conseil médical dans les hôpitaux.

Il fut aussi un rotarien engagé qui participa activement aux actions humanitaires de son club. En tant que voyageur averti il savait nous fasciner par ses récits sur ses excursions peu banales.

Néanmoins il était loin d'avoir la langue de bois comme peuvent en témoigner tous ceux qui appréciaient ses interventions au conseil communal de la ville de Luxembourg où il fut un digne successeur de Mil Krieps dès 1990. Souvent il se manifesta d'une façon critique et pertinente à la tribune libre de nos quotidiens où il exprimait avec humeur et humour les idées partagées par la plupart de ses lecteurs. Nombreux étaient les collègues qui voyaient en sa personne le futur député dans une Chambre où il n'y a plus de docteur en médecine humaine.

Adieu cher Guy, tu vas nous manquer terriblement, mais nous saurons honorer ta mémoire en poursuivant les actions que tu as si remarquablement menées.

Henri Metz

Développement psychologique et régulation de l'activité

JEAN-LOUIS ADRIEN

Expansion scientifique française, Paris, 1996

Depuis sa première description par Kanner en 1943, l'autisme de l'enfant continue à interpeller les cliniciens par la complexité et la diversité de ces manifestations cliniques. A ces caractéristiques principales de trouble de la communication et des liens affectifs s'associent des difficultés d'ajustement à leur environnement qui se traduisent par le besoin obsessionnel d'immuabilité, par des comportements bizarres, des irrégularités dans le développement cognitif et l'absence de langage communicatif. De nombreuses théories sur l'étiologie et le développement de l'autisme (psychanalytique, psychologique, neuropsychologique, physiologique) ont été développées qui mettent en lumière les différentes particularités du trouble.

Dans cet ouvrage, Jean-Louis Adrien postule que dans l'étiologie des troubles envahissants du développement, il existe plusieurs causes de natures diverses (psychologiques et biologiques) mais compatibles et complémentaires, qui soutiennent les pathologies du développement psychologique. Il nous offre un regard

nouveau sur l'autisme du jeune enfant en émettant l'hypothèse qu'un trouble fondamental au niveau des processus de régulation de l'activité affecte le développement des capacités psychologiques autant cognitives que sociales.

Pour appuyer son hypothèse, Adrien nous présente une étude empirique effectuée avec deux groupes de jeunes enfants ayant des diagnostics d'autisme ou de retard mental. Son objectif est de mettre en évidence d'une part l'existence de configurations développementales différenciées et, d'autre part, la relation entre un trouble fonctionnel de régulation et les configurations du développement des capacités cognitives et socio-émotionnelles conduisant à la définition de constellations psychopathologiques.

Deux instruments d'évaluation sont utilisés. La Batterie d'évaluation cognitive et sociale (BECS) est basée sur des conceptions piagetiennes ou néopiagetiennes et permet d'évaluer 16 aspects du développement psychologique cognitif-sensori-moteur et socio-émotionnel (tels que l'imitation

vocale et gestuelle, le jeu symbolique, la permanence de l'objet, la relation affective, le langage etc.)

La Grille de régulation, adaptation, modulation (GRAM) est un nouvel instrument conçu et développé par Adrien et ses collègues. Elle contient 15 items basés sur 5 types d'anomalies (la rupture, la persévération, la lenteur, la variabilité et la désynchronisation) pouvant circonscrire le trouble de la régulation de l'activité. La notion de régulation utilisée dans cette recherche repose sur des principes piagetiens se référant à l'interaction du sujet avec son milieu et est définie comme la capacité d'un organisme à assimiler de l'information et à modifier et adapter ses réponses en fonction des stimulations reçues du milieu interne ou externe. Les troubles fondamentaux de régulation portent ainsi sur le développement des différentes capacités dans les domaines mental, émotionnel et sensorimoteur.

Les résultats des analyses statistiques ont souligné l'importance du facteur de la dysrégulation dans les troubles du développement. Il a mis en évidence une différence significative entre les deux groupes de l'étude, les enfants autistes montrant un degré de dysrégulation beaucoup plus élevé que les enfants retardés. En outre, une étude neurophysiologique parallèle par J. Martineau a montré des corrélations importantes entre les niveaux de dysrégulation et le fonctionnement cortical chez les enfants autistes.

Une analyse factorielle des données développementales a permis de dégager trois sous-groupes présentant des tableaux cliniques spécifiques selon des critères de niveau de développement global, d'hétérogénéité du développement, de trouble de la régulation de l'activité et d'intensité du comportement autistique. Dans ces sous-groupes on trouve une réparti-

tion mixte mais inégale d'enfants autistes et d'enfants retardés. L'analyse de l'hétérogénéité du développement cognitivosocial a permis d'identifier six domaines du développement cognitif sensorimoteur (jeu symbolique, schèmes d'action) et socio-émotionnel (attention conjointe, relation affective, langage compréhensif et expression émotionnelle) qui caractérisent et distinguent les trois constellations psychopathologiques.

Dans ce travail remarquable, Adrien nous présente une perspective nouvelle sur l'autisme du jeune enfant en prenant un abord empirique rigoureux qui intègre l'approche clinique et psychométrique avec des données neurophysiologiques précises et nous offre ainsi une conception cohérente et globale de l'autisme. La recherche s'inscrit dans un contexte théorique plutôt piagetien et néopiagetien tout en offrant des liens avec d'autres conceptions théoriques.

Grâce à l'analyse statistique factorielle des données, Adrien a contribué également à clarifier la relation entre les diagnostics de retard mental et d'autisme chez le jeune enfant. En effet, le diagnostic différentiel selon le DSM IIIR continue à poser des problèmes en pratique clinique. L'étude d'Adrien montre qu'il y a un continuum de perturbations psychopathologiques chez les enfants retardés et chez les autistes et suggère qu'une différenciation selon des critères de niveau de développement global, d'hétérogénéité du développement cognitivosocial et de trouble de la régulation de l'activité pourrait être plus utile et cliniquement correcte.

On est un peu surpris du fait qu'Adrien ne fait aucune référence à la nouvelle Classification diagnostique 0-3 qui propose les diagnostics de «troubles régulatoires» et «troubles du développement des fonctions multiples» (MSDD) pour

décrire des dysfonctionnements sous-jacents à des problèmes du comportement et du développement. La recherche d'Adrien entre dans la même optique de ces nouvelles conceptualisations diagnostiques et devrait pouvoir contribuer à leur raffinement et à une compréhension approfondie de leurs manifestations.

Outre l'avantage d'un diagnostic et d'une évaluation approfondie du développement et du fonctionnement psychologique chez le jeune enfant autistique grâce aux échelles d'éva-

luation (BECS, GRAM) développées dans cette recherche, Adrien nous indique brièvement l'intégration potentielle de ces données dans l'élaboration du projet thérapeutique. Cependant, cette application à l'intervention clinique basée sur les irrégularités développementales où les troubles de la régulation de l'enfant font déjà l'objet d'autres publications auxquelles il nous renvoie.

J. F. Vervier
Luxembourg

Avis de publication:

La rédaction tient d'ores et déjà à attirer l'attention du lecteur sur la publication récente du livre de notre confrère **Paul RAUCHS**, «**LOUIS II DE BAVIERE ET SES PSYCHIATRES**» (ISBN: 2-7384-6602-8) dans la collection «Histoire des Sciences Humaines» éditée par **L'HARMATTAN, PARIS (1998)**.

Dans notre prochain numéro du «Bulletin» nous allons consacrer une contribution plus élaborée à ce livre dont la lecture doit être recommandée à tous ceux qui sont intéressés par l'histoire de la psychiatrie, de la médecine ou des sciences humaines!

L'enfant agité et distrait

JACQUES ORAZ – JEAN MICHEL ALBARES

Expansion scientifique française, Paris, 1996

Le titre de cet ouvrage: «L'enfant agité et distrait» traduit le défi des auteurs dans leur travail: reconnaître, décrire et traiter, avec l'exigence de l'objectivité et un souci de rigueur, le syndrome hyperkinétique de l'enfant. À partir d'une plainte exprimée par un entourage en souffrance face à des professionnels minimisant fréquemment leur importance, il s'agit d'aborder l'enfant, agité et distrait, dans le cadre psychosociologique de son existence et de sa personnalité. Ceci nécessite, pour les auteurs, que l'on condamne les attitudes extrêmes des professionnels comme la prescription systématique de psychostimulants ou dans le courant de la pensée unique de la psychanalyse, la psychothérapie individuelle.

L'ouvrage est aussi bien structuré que son contenu, envisageant successivement, après un rappel de la définition et de l'historique du syndrome, la validation des éléments constitutifs de la pathologie, l'évaluation des symptômes par l'entretien, l'examen psychologique, questionnaires et échelle d'auto-évaluation et les tests spécifiques, l'expression symptomatique en fonction du développement et les pathologies associées.

La difficulté de mettre en évidence les facteurs déterminants, génétiques ou liés au milieu, dans la compréhension étiopathologique montrent toute l'étendue du non savoir dans ce domaine.

Les différentes approches thérapeutiques recensent des psychostimulants, des approches psychomotrices et cognitivo-comportementales ainsi que les interventions comportementales pédagogique et scolaire. Les actions sur le milieu familial comportent un programme cognitivo-comportemental adapté à chaque famille.

Alors que ce livre constitue une excellente synthèse concernant l'historique du concept d'hyperkinésie, les considérations nosographiques et la démarche d'évaluation diagnostique, il se montre quelque peu décevant concernant l'abord thérapeutique. C'est ce dernier aspect qui est particulièrement difficile pour les professionnels amenés à rencontrer l'enfant agité et distrait. En revanche, la bibliographie est remarquable tant concernant la littérature francophone qu'anglophone.

J. F. Vervier
Luxembourg

Georges HEUYER

Fondateur de la pédopsychiatrie

JEAN-LOUIS LANG

Expansion scientifique française, Paris, 1997

En pédopsychiatrie, et particulièrement dans les écoles de psychothérapie, il existe une tendance à cultiver le culte de la personnalité des patrons que l'on appelle alors «maître», à l'image de certains mandarins de la médecine en France. C'est le cas du livre écrit par le docteur Jean-Louis LANG qui présente une biographie de Georges HEUYER et un exposé de son oeuvre. C'est ce dernier aspect qui fait l'intérêt du livre car il retrace quelques moments de l'histoire de la psychiatrie infantile en France. On y apprend que, dès la fin du 19^e siècle, la pédopsychiatrie a développé une démarche clinique originale basée sur une conception médico-psychopédagogique des troubles et des mesures à prendre pour les enfants qui en relèvent. Cette conception, qui se détache d'une compréhension adulto-morphique ancienne et désuète, implique la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire où se vit, autour du médecin, la collaboration du psychologue, de l'assistant social et de l'éducateur spécialisé.

L'oeuvre et l'enseignement de Georges HEUYER traduisent sa démarche incessante d'une synthèse unitaire et unifiante de la pédopsy-

chiatric qui intègre les données recueillies de 2 pôles principaux: l'un, somatopsychique, issu des travaux de la neurologie et de la pédiatrie; l'autre, psychosocial, développant des principes psychopédagogiques et contextuels.

A l'opposé de l'école allemande, l'école française de pédopsychiatrie dont HEUYER est le précurseur, va souligner l'influence des facteurs psychogènes comme cause adjuvante, ou à titre de complications ou encore de révélateurs d'une affection psychiatrie évoluant sur un terrain prédisposant. Ce courant va développer quelques concepts de base tout à fait primordiaux à la pratique pédopsychiatrique:

- Les points de vue médico-psychologiques et sociaux doivent se concilier dans une perspective synthétique de la genèse et des modes d'expression des troubles
- Il n'y a pas de différences de nature entre le normal et le pathologique dans le domaine de la psychiatrie: les éléments constructifs de l'appareil psychique normalement présents, par leur dérèglement, leur dysharmonie ou encore

leur désintégration sont responsables par rapport à la normale, tantôt légère, tantôt franchement pathologique en fonction d'un terrain prédisposant ou de conditions environnementales favorisantes, et cela, quelque soient la nature et l'origine de la perturbation, organique ou non.

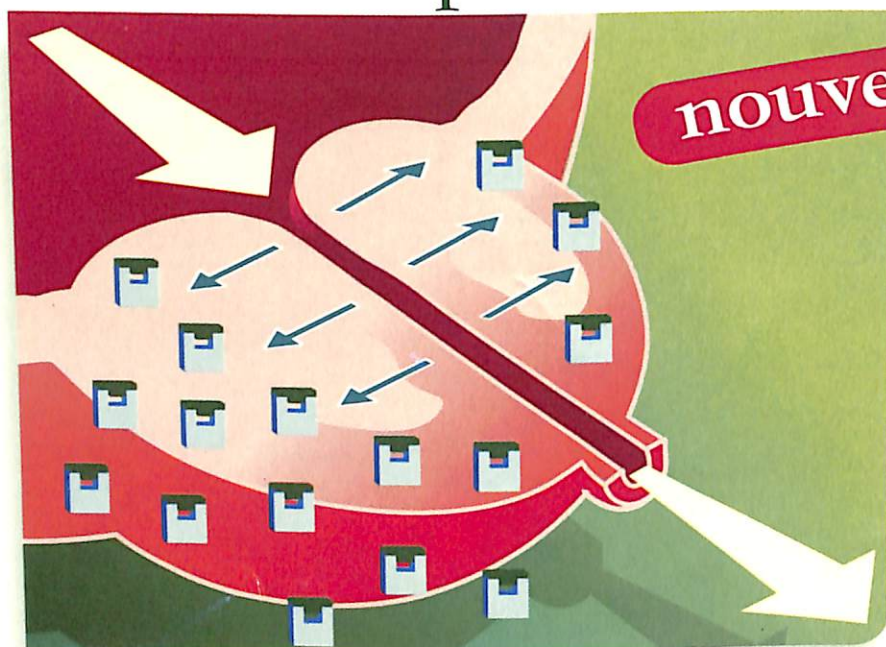
- Il n'y a pas lieu d'établir des barrières rigides entre les pathologies mentales de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte mais reconnaître une évolution continue et soutenue, rythmée toutefois par des crises liées au développement de l'enfant et celui de sa famille. Ceci implique que le dépistage précoce chez l'enfant est la meilleure prophylaxie des troubles du comportement et de la délinquance.

- Le temps diagnostique est inséparable du temps thérapeutique; prévention, cure et post-cure procèdent d'une même démarche.

L'Union européenne des psychiatres d'enfants et l'association internationale de psychiatrie de l'enfant et l'adolescent, dont J. HEUYER est un précurseur, défend ces idées notamment dans les difficiles démarches d'uniformiser la formation et de base et le recyclage des pédopsychiatres en Europe. La lecture du livre de Jean-Louis LANG sur Georges HEUYER permet de situer ce débat dans une perspective historique parfois éclairante.

J. F. Vervier
Luxembourg

Omic
focalise sa puissance d'action
sur la prostate



- 1 x par jour
- Pas de titration • Pas d'adaptation de la posologie
- Effets secondaires vasculaires semblables au placebo

[illegible]

Le premier alpha bloquant α_{1A} sélectif

